

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1949

THÈSE

N° 1.002

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

LUSIGNAN Jean

né le 8 février 1923, à ORTHEZ (Basses-Pyrénées)

Présentée et soutenue publiquement le 8 décembre 1949

LES OESTROGÈNES DE SYNTHÈSE EN THÉRAPEUTIQUE GYNÉCOLOGIQUE

ESSAIS ET RÉSULTATS DE TRAITEMENTS

Président : M. MOCQUOT, Professeur

BERGERAC

IMPRIMERIE GÉNÉRALE DU SUD-OUEST (H. TRILLAUD ET C^{ie})

1949

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Nom du candidat : LUSIGNAN

Prénom : Jean

Date de la soutenance : 8 décembre 1949.

Numéro d'ordre : 1.002.

LES OESTROGÈNES DE SYNTHÈSE

1

LUSIGNAN (Jean). — Les oestrogènes de synthèse en thérapeutique gynécologique. Essais et résultats de traitements. — *Bergerac, Imprimerie Générale du Sud-Ouest, 1949, in-8°, 80 p.*

(Th. méd. (Et.), Paris, 1949 — N° 1.002).

2

LUSIGNAN (Jean). — Les oestrogènes de synthèse en thérapeutique gynécologique. Essais et résultats de traitements. — *Bergerac, Imprimerie Générale du Sud-Ouest, 1949, in-8°, 80 p.*

(Th. méd. (Et.), Paris, 1949 — N° 1.002).

3

LUSIGNAN (Jean). — Les oestrogènes de synthèse en thérapeutique gynécologique. Essais et résultats de traitements. — *Bergerac, Imprimerie Générale du Sud-Ouest, 1949, in-8°, 80 p.*

(Th. méd. (Et.), Paris, 1949 — N° 1.002).

4

LUSIGNAN (Jean). — Les oestrogènes de synthèse en thérapeutique gynécologique. Essais et résultats de traitements. — *Bergerac, Imprimerie Générale du Sud-Ouest, 1949, in-8°, 80 p.*

(Th. méd. (Et.), Paris, 1949 — N° 1.002).

LES OESTROGÈNES DE SYNTHÈSE
EN THÉRAPEUTIQUE GYNÉCOLOGIQUE

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1949

THÈSE

N° 1.002

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

LUSIGNAN Jean

né le 8 février 1923, à ORTHEZ (Basses-Pyrénées)

Présentée et soutenue publiquement le 8 décembre 1949

LES OESTROGÈNES DE SYNTHÈSE EN THÉRAPEUTIQUE GYNÉCOLOGIQUE

ESSAIS ET RÉSULTATS DE TRAITEMENTS

Président : M. MOCQUOT, Professeur

BERGERAC

IMPRIMERIE GÉNÉRALE DU SUD-OUEST (H. TRILLAUD ET C^{ie})

1949

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

DOYENS HONORAIRES : MM. BALTHAZARD, BAUDOIN.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. AUBERTIN, BALTHAZARD, BASSET, BAUDOUIN, BRINDEAU, E. BRUMPT, CARNOT, CHEVASSU, CHIRAY, CLERC, DELBET, GUILLAIN, HARTMANN, HEITZ-BOYER, LAIGNEL-LAVASTINE, LAUBRY, LEMIERRE, LHERMITTE, LOEPER, MATHIEU, MULON, OMBREDANNE, ROUVIERE, SANNIE, SEBILEAU, SEZARY, TANON. MARION.

DOYEN..... Léon BINET, *Membre de l'Institut.*

ASSESSEUR..... Jean VERNE.

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie.....	OLIVIER (E.).
Anatomie pathologique.....	LEROUX (R.).
Assistance Médico-sociale.....	N...
Bactériologie.....	GASTINEL (P.).
Biologie médicale.....	VERNE (J.).
Chimie médicale.....	POLONOVSKI (M.).
Clinique de cardiologie.....	DONZELOT (E.).
Cliniques chirurgicales.....	BROCQ (P.).
	CADENAT (F.-M.).
	MONDOR (H.).
	QUENU (J.).
	N...
Clinique chirurgicale infantile et d'orthopédie.....	MERLE D'AUBIGNE (R.).
Clinique chirurgicale orthopédique.....	MOCQUOT (P.).
Clinique gynécologique.....	GOUGEROT (H.).
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.....	DEBRE (R.).
Clinique des maladies des enfants.....	MOLLARET (P.).
Clinique des maladies infectieuses.....	DELAY (J.).
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale.....	CHEVALLIER (P.).
Clinique des maladies du sang.....	ALAJOUANINE (T.).
Clinique des maladies du système nerveux.....	BENARD (H.).
Cliniques médicales.....	LAROCHE (G.).
	HARVIER (P.).
	LIAN (C.).
Clinique médicale propédeutique.....	Pasteur VALLERY-RADOT (L.).
Clinique de Neuro-chirurgie.....	PETIT-DUTAILLIS (D.).
Cliniques obstétricales.....	LANTUEJOUL (P.).
	LEVY-SOLAL (E.).
	PORTES (L.).
Clinique ophtalmologique.....	VELTER (E.).
Clinique oto-rhino-laryngologique.....	LEMAITRE (F.).
Clinique physio-pathologique des problèmes alimentaires (chaire à titre personnel).....	RICHET (C.).
Clinique psychiatrique infantile.....	HEUYER (C.).
Clinique de puériculture.....	LELONG (M.).
Clinique stomatologique.....	DECHAUME (M.).
Clinique thérapeutique chirurgicale.....	SENEQUE (J.).
Clinique thérapeutique médicale.....	CHABROL (E.).
Clinique de la Tuberculose.....	BERNARD (E.).
Clinique urologique.....	FEY (B.).
Embryologie.....	GIROUD (A.).
Histoire de la médecine et de la chirurgie.....	BARIETY (M.).
Histologie.....	CHAMPY (C.).
Hydrologie thérapeutique et climatologie.....	JUSTIN-BESANÇON (L.).
Hygiène et clinique de la première enfance.....	CATHALA (J.).
Hygiène et médecine préventive.....	JOANNON (G.).
Médecine du Travail.....	DESOILLE (H.).
Médecine légale.....	PIEDELIEVRE (R.).
Parasitologie et histoire naturelle médicale.....	GALLIARD (H.).
Pathologie chirurgicale.....	DE GAUDART D'ALLAINES (F.).
Pathologie exotique.....	LAVIER (G.).
Pathologie expérimentale et comparée.....	LEMAIRE (A.).



Pathologie médicale
 Pathologie et thérapeutique générales.....
 Pharmacologie et matière médicale.....
 Physiologie
 Physique médicale
 Radiologie médicale
 Rhumatologie
 Technique chirurgicale.....
 Thérapeutique.....

MM. MOREAU (R.).
 DE GENNES (L.).
 HAZART (R.).
 BINET (L.).
 STROHL (A.).
 DESGREZ (H.).
 COSTE (F.).
 MOULONGUET (P.).
 TURPIN (R.).

PROFESSEURS SANS CHAIRE

BULLIARD (*Histologie*), CORDIER (*Anatomie*), DOGNON (*Physique médicale*),
 HALPHEN (O. R. L.), JAYLE M. (*Chimie médicale*),
 M^{lle} J. LEVY (*Pharmacologie*).

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.
 Anatomie { N...
 DELMAS.
 N... & DEBEYRE.
 Anatomie pathologique { DELARUE.
 M^{lle} GAUTHIER-
 VILLARS.
 Bactériologie { BONNET.
 FASQUELLE.
 Biochimie médicale ... { ETTORI.
 SCHAPIRA.
 Dermato-Syphiligraphie { DEGOS.
 Histologie..... { COUJARD.
 DESCLAUX.
 Hydrologie..... { DEBRAY.
 Hygiène { BOYER.
 DEPARIS.
 Médecine légale { DEROBERT.
 Neurochirurgie { PUECH.
 Neurologie { DE SEZE.
 Obstétrique { DIGONNET.
 MAYER.
 SUREAU.
 VARANGOT.
 Ophtalmologie { OFFRET.
 Oto-rhino-laryngologie. { AUBIN.
 Parasitologie { BRUMPT, L. C.
 FEVRE.
 Pathologie chirurgicale { HUGUIER.
 LEGER.

MM.
 Pathologie chirurgicale { PADOVANI.
 PATEL.
 ROUX.
 RUDLER.
 SICARD.
 Pathologie expérimente { N...
 MERKLEN.
 BROUET.
 CACHERA.
 DECOURT.
 DREYFUS Gilbert
 FAUVERT.
 Pathologie médicale... { GARCIN.
 HAMBURGER.
 KOURILSKY.
 LAMY.
 LENEGRE.
 MARCHAL.
 MAURIC.
 SULIE.
 Pédiatrie { LAPLANE.
 MARIE (julien).
 Pharmacologie { CHEYMOL.
 Physiologie..... { BARGETON.
 PARROT.
 Physique médicale { DJOURNO.
 Psychiatrie..... { BARUK.
 Thérapeutique Agr. ch. d'ens. { BROUET.
 Urologie { COUVELAIRE, R.

III. — PROFESSEURS HONORAIRES ET AGRÉGÉS

RAPPELÉS A L'EXERCICE pour le service des examens

MM. BASSET (*Pathologie chirurgicale*), BRINDEAU (*Obstétrique*),
 GATELLIER (*Clinique chirurgicale*), HUGUENIN (*Anatomie pathologique*),
 LE LORIER (*Obstétrique*), VAUDESCAL (*Obstétrique*).

IV. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent

MM.
 Clinique chirurgicale .. { AMELINE.
 FUNCK-BRENTANO.
 MENEGAUX.
 Clinique médicale..... BOULIN,

MM.
 Clinique médicale..... { HAGUENAU.
 MOUQUIN.
 Clinique obstétricale .. { ECALLE.
 LACOMME
 Clinique ophtalmologique..... { RENARD.

Secrétaire de la Faculté.....
 Secrétaire-adjoint.....
 Bibliothécaire en Chef
 Bibliothécaires

M. J. MOREL.
 M^{lle} CHAINTREUIL.
 Docteur A. HAHN.
 M^{lles} DUMAITRE, GOICHON, LAURENT.

A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE

*Avec toute ma reconnaissance pour les
sacrifices qu'il a consentis pour moi.*

A MA MÈRE

Avec toute ma tendresse.

A MES FRÈRES

HENRI, GUY ET PIERRE.

A MA BELLE-SŒUR

ET A MA NIÈCE

A TOUTE MA FAMILLE

A MA FIANCÉE

A MES AMIS

A MON CAMARADE D'ENFANCE

DOMINIQUE BOITELET.

A MES CAMARADES D'ETUDE ET AMIS

LES DOCTEURS :

ENRIQUE-MARIA ALVAREZ

CLAUDE FOIN

JEAN LALANNE

A MONSIEUR LE PROFESSEUR MOCQUOT

Professeur de Clinique Gynécologique
à la Faculté de Médecine de Paris

Chirurgien des Hôpitaux de Paris

Membre des Académies de Médecine et de Chirurgie

Officier de la Légion d'Honneur

Qui nous a fait le grand honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

Avec toute notre reconnaissance pour l'enseignement qu'il nous a donné et notre profond respect,

A MADAME F. MORICARD

Chargée de la consultation d'Hormonologie
à la Clinique Gynécologique Broca

*Qui nous a inspiré le sujet de cette thèse
et nous a guidé dans sa rédaction.*

Avec notre respectueuse gratitude.

A NOS MAITRES DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

A NOS MAITRES DANS LES HOPITAUX DE PARIS

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence de mes maîtres de cette école, de mes chers condisciples, je promets et je jure au nom de l'Être suprême d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine, je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe.

Ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis resté fidèle à mes promesses ! Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque !

INTRODUCTION

La réalisation synthétique de certaines hormones n'est pas la seule victoire de la biochimie endocrinologique, tant au point de vue purement scientifique que du point de vue pratique, elle a réalisé un progrès aussi inattendu que digne d'admiration en élaborant les substances synthétiques nouvelles qui possèdent les propriétés de certaines hormones sexuelles, sans leur être chimiquement apparentées. Ces recherches éclairent d'un jour nouveau le mécanisme d'action des hormones et permettent dans certains cas l'emploi en clinique de produits de remplacement pécuniairement plus avantageux qui font entrevoir une véritable chimiothérapie hormonale.

Après que BUTENANDT, GIRARD et d'autres eurent déchiffré la structure chimique des hormones oestrogènes et démontré notamment la présence constante du noyau phénanthrénique, COOK et DODDS s'attachèrent à déterminer quel était dans la molécule de l'oestrone, le noyau ou la fonction responsable de l'oestrus.

Parmi les corps qui furent ainsi isolés, nous allons en étudier quelques uns tant au point de vue de leurs structures chimiques que de leurs applications en thérapeutique humaine.

Nous commencerons donc cette étude par un aperçu chimique rapide de ces corps, le di-éthyl-stilbène, certains corps qui sont dérivés de celui-ci à savoir le 4-4' dihydroxy-diphényl-hexadiène et le di-hydroxy-diphényl-hexane, l'acide 7 méthyl-bisdehydrodoisynolique et pour terminer l'éthynyl oestradiol.

Une fois ce premier travail accompli, nous verrons les applications cliniques de ces corps et la posologie qui a pu en être établie grâce aux observations qui ont été mises très aimablement à notre disposition par Madame F. MORICARD.

CHAPITRE PREMIER

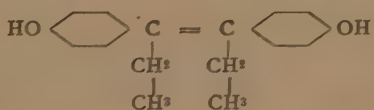
Aperçu des propriétés physiques, chimiques
et bases expérimentales :

du di-éthyl-stilbène et ses dérivés
de l'acide 7 méthyl bisdéhydrodoisynolique
de l'éthinyl oestradiol

Le 4-4' di-hydroxy di-éthyl-stilbène

C'est en 1936 que DODDS et ses collaborateurs découvrirent que l'action oestrogénique n'était pas spécifiquement l'apanage de l'oestradiol et ses dérivés.

Parmi les corps ainsi étudiés, ils constatèrent que le 4-4' di-hydroxy-phenyl présentait déjà une activité oestrogénique importante. L'anol (p-hydroxy-propenyl-benzol) était encore plus actif et égalait dans son activité celle de l'oestrone. C'est alors qu'en faisant un extrait chloroformique de l'anol, DODDS a obtenu un produit cristallisé plus actif que l'anol lui-même et cette activité semblait devoir être attribuée à des polymères de ce corps. Parmi ces derniers, il fut isolé le di-hydroxy-diphényl stilbène qui est un di-mère de l'anol (di-anol). Tout l'intérêt de cette découverte résidait dans l'importance de la double liaison dans la chaîne latérale. Une esthérification du produit précédent par 2 radicaux éthyliques nous donne alors le di-éthyl-stilbène appelé par DODDS : Di-éthyl-stilboestrol dont les propriétés oestrogènes sont poussées à leur plus haut degré, plus grande même que celle de la folliculine. Voici quelle est la formule chimique de ce corps :



Il est possible que l'activité oestrogénique de certaines boues thermales qui connaissent une grande vogue gynécologique soit due à la présence de composés analogues au stilboestrol plutôt qu'à celle de dérivés phénantréniques.

PHARMACOLOGIE

Le di-éthyl-stilbène est une substance cristalline dont le point de fusion est de 167 à 168°. Il est insoluble dans l'eau,

mais se dissout dans les solvants des lipoides (chloroforme, éther), les graisses, les solutions alcalines faibles. Donc, le di-éthyl-stilbène ne doit pas être attaqué par le suc gastrique normal et il se résorbe dans les milieux alcalins de l'intestin qui favorise son absorption. Après saponification, son élimination se fait par voie urinaire. Il n'y a pas d'élimination intestinale du di-éthyl-stilbène.

BASES EXPÉRIMENTALES

Le di-éthyl-stilbène donne chez l'animal sensiblement les mêmes réactions que l'oestrone. Cependant, il faut signaler que les travaux les plus récents montrent une dissociation dans l'action du di-éthyl-stilbène. En effet, son action sur certains organes n'est pas forcément parallèle à celle des hormones phénanthréniqes (MORICARD).

Sur le tractus génital des animaux de laboratoire, les activités physiologiques du corps synthétique sont qualitativement identiques à celles des oestrogènes naturels.

Par voies sous-cutanée avec des doses de 0,3 gamma chez la rate ovariectomisée, on obtient un oestrus de 3 à 5 jours. Le test d'ALLEN et DOISY est positif avec une dose de di-éthyl-stilbène 3 fois moindre que celle d'oestrone. Par voie buccale, on obtient une réponse avec des doses de 1 gamma et dans ce cas le di-éthyl-stilbène est environ 25 fois plus actif que l'oestrone.

Donc, en résumé, l'utérus augmente de volume :

Le test d'ALLEN et DOISY est positif (kératinisation vaginale),

Le test de DOISY et de CURTISS est positif (ouverture du vagin chez la rate impubère).

D'autre part l'action sur l'ovaire, la production d'un cycle artificiel, l'inhibition de l'effet progestéronique, l'action sur les glandes mammaires, la détermination du sexe, l'action anti-masculine ont été exposées dans des comptes rendus des travaux de J. A. HUET, R. J. COMTE et A. D. HERSCHBERG en 1939.

Enfin d'autres actions pharmacodynamiques ont été mises au jour par l'expérimentation, ce sont :

La vaso-dilatation capillaire.

L'arrêt des contractions péristaltiques de l'intestin ou de l'utérus plongés dans de fortes concentrations de di-éthylstilbène,

La diminution de la consommation d'oxygène (au début).

POUVOIR TUMOROGÉNÉTIQUE

A ce sujet il ne faut pas manquer de citer les travaux désormais classiques de LACASSAGNE sur la production d'adénocarcinomes mammaires par la folliculine. Le di-éthylstilbène bien étudié par ce même auteur reproduit également ces tumeurs dans des conditions expérimentales bien définies. Les doses à employer sont relativement énormes. Mais toutes proportions gardées le di-éthylstilbène aurait un pouvoir tumorigène moindre que l'oestrone.

De leur côté, R. MORICARD et R. SIMARD ont constaté :

L'injection répétée chaque semaine pendant plus de 4 mois de 0,25 mmg. de di-éthylstilbène peut provoquer un développement utérin considérable. Dans ces conditions il n'y a pas de réaction fibromateuse importante.

MODE D'ACTION DU DI-ÉTHYL-STILBÈNE

Son mode d'action est très probablement double :

1°) *Action directe sur le tractus génital.*

Croissance utérine.

Kératinisation du vagin.

Développement de la vulve et des petites lèvres.

2°) *Action indirecte sur le tractus génital.*

Il agirait sur les glandes génitales primaires par le relais hypophysaire. Divers travaux sont venus consolider cette hypothèse. Ainsi NOBLE et IACOBSEN montrent que chez les rats hypophysectomisés, le di-éthylstilbène fait disparaître les cellules de castration et rend à l'hypophyse son aspect d'acti-

tivité génitale. En outre chez le rat entier le di-éthyl-stilbène supprime comme l'oestrone ou l'oestradiol la sécrétion gonadotrope antéhypophysaire. C'est à la suppression de cette sécrétion que serait due l'atrophie ovarienne ou testiculaire. La suppression du di-éthyl-stilbène fait reparaître la fonction hypophysaire et gonadique. Il semble d'ailleurs que cette action du di-éthyl-stilbène soit dissociée car les autres fonctions de cette glande ne subissent aucune altération locale. Enfin chez le mâle le di-éthyl-stilbène inhibe la croissance des organes sexuels secondaires (prostate, vésicules séminales).

Il semble qu'à petites doses, 1/2 à 1 mmg. par jour le di-éthyl-stilbène excite l'antéhypophyse comme semble en témoigner la reviviscence des greffes ovariennes (MORICARD).

MODE D'ADMINISTRATION EXPÉRIMENTALE

Chez l'animal, on introduit le di-éthyl-stilbène :

Par voie buccale, la plus importante étant donné son application clinique.

Par voie sous-cutanée ou intra-musculaire, le solvant fut l'huile d'olive ou de sésame. Cette voie s'est montrée très active et parfois mieux tolérée que la voie orale.

Par voie I.V du domaine expérimental seulement.

Par implantation de cristaux.

Par voie intra-vaginale, très active.

ACTIVITÉ COMPARÉE DU DI-ÉTHYL-STILBÈNE

Le di-éthyl-stilbène est environ :

Par voie orale,

25 fois plus actif que l'oestrone.

6 fois plus actif que le benzoate d'oestradiol.

Aussi actif que l'éthinyl oestradiol.

Par voie sous-cutanée,

3 fois plus actif que l'acétate de di-éthyl-stilbène.

2 fois plus actif que le dipropionate de di-éthyl-stilbène.

3 fois plus actif que l'oestrone.

Aussi actif que le benzoate d'oestradiol.

DURÉE D'ACTION COMPARÉE DU DI-ÉTHYL-STILBÈNE

Par voie orale :

égale à l'oestrone.

égale au benzoate d'oestradiol.

La durée d'action de l'acétate et du dipropionate est 2 fois plus longue que celle du di-éthyl-stilbène.

Par voie sous-cutanée :

si l'on prend comme étalon la durée d'action du benzoate d'oestradiol, on constate qu'elle est légèrement supérieure à celle du di-éthyl-stilbène, 2 fois moindre que celle de l'acétate de di-éthyl-stilbène, 2 fois 1/2 moindre que celle du propionate de di-éthyl-stilbène.

CLINIQUE

Il était donc établi à la suite des publications de DODDS sur l'activité oestrogène des dérivés du stilbène que le di-éthyl-stilbène avait par voie buccale une activité pondéralement comparable à celle de l'oestradiol. La chose qu'il restait à établir était de savoir quelle dose de substance il fallait ingérer pour provoquer la menstruation artificielle chez la femme ovariectomisée.

BISCHOP en 1938 a utilisé cette substance en thérapeutique humaine et précisé son utilisation chez des femmes atteintes d'aménorrhée primaire.

En 1939, R. MORICARD et F. MORICARD ont administré une dose de 10 mmg. en 10 jours de di-éthyl-stilbène à une femme ovariectomisée. Ils obtinrent une sécrétion cervicale abondante mais pas de règles. Ce traitement fut suivi de quelques nausées qui cessèrent rapidement. Depuis, R. MORICARD et F. MORICARD d'une part et FERIN de l'autre ont établi que la dose nécessaire pour provoquer la menstruation est de l'ordre de 30 à 40 mmg. en 20 jours par voie buccale (à titre comparatif l'oestradiol administré per os à la dose de 280 mmg. n'a pas permis de déclencher la menstruation, alors que la dose de 30 mmg. de benzoate d'oestradiol en injections intra-musculaires, provoque la menstruation chez la femme ovariectomisée). Ces auteurs ont également obtenu des

résultats satisfaisants chez les femmes aménorrhéiques. Toutefois, il n'en demeure pas moins que l'utilisation de ce produit est délicate en raison des troubles digestifs qu'il peut entraîner.

Sur un ensemble de 26 observations publiées dans la *Revue française de gynécologie* de mars 1945, Madame F. MORICARD n'a observé que des troubles digestifs légers.

De plus en plus il semble que l'utilisation relativement récente d'un dérivé hydro-soluble du di-éthyl-stilbène, le disulfate potassique de di-éthyl-stilboestrol ait encore réduit la fréquence de tels troubles.

Parmi les corps voisins du di-éthyl-stilbène et utilisés en thérapeutique humaine, on peut encore citer :

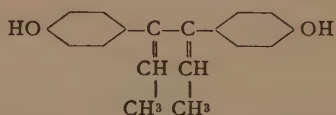
a) *Le 4-4' dihydroxy $\gamma\delta$ diphenyl $\epsilon\gamma\delta\epsilon$ hexadiène.*

Ce corps se présente en prismes orthorhombiques dont l'indice de réfraction est 1,6. Le point de fusion de ces cristaux est de 228°, tandis que les isomères moins actifs ont un point de fusion plus bas. Insoluble dans l'eau, peu soluble dans les alcools dilués, il est soluble dans le chloroforme, l'acétone, les alcools forts et les corps gras.

C'est un carbure aliphatique non saturé, présentant 2 groupements hydroxy-phényl substitués. Il ne présente pas la double liaison centrale du di-éthyl-stilbène à laquelle on peut rattacher les manifestations toxiques observées quelquefois avec ce corps.

Il a été découvert en 1938 par DODDS et ses collaborateurs et étudié par NOBLE (1938), ANDERSEN (1941), EMMENS (1943), FONSSBECH (1943), BISCHOP (1943) et BARNES (1943).

Sa formule chimique est la suivante :



Il est un peu moins actif que le di-éthyl-stilbène, mais il est mieux toléré.

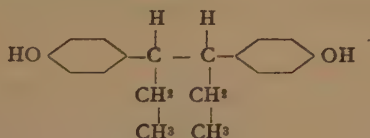
b) *Le dihydroxy-diphényl-hexane.*

Ce corps se présente comme une poudre cristalline blanche, sans odeur qui fond à 185°-186°. Il est entièrement soluble dans l'éther, légèrement soluble dans le benzène et le chloroforme, pratiquement insoluble dans l'eau et les acides minéraux dilués. Ses éthers sels sont très solubles dans l'huile. Le plus intéressant est le dipropionate qui allie à une haute activité l'avantage d'une élimination plus lente.

Il a été isolé par CAMPBELL, DODDS et LAWSON en 1938 et particulièrement étudié par BISCHOP en 1940, BIEREN et COMPTON (1941), MOLLER - CHRISTANSEN (1941), SCHEIDER (1942), ELSAY (1945) et HARDING (1946).

Il paraît également moins actif que le di-éthyl-stilbène, mais il est beaucoup mieux toléré.

Voici quelle en est la formule :



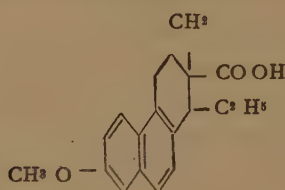
De l'activité et de la toxicité de ces corps, dérivés du stilbène, comme d'ailleurs de celles de tous les oestrogènes de synthèse, vont dépendre leurs applications en thérapeutique humaine.

L'acide 7 méthyl bisdéhhydrodoisynolique

A partir de 1944, MIESCHER et HERR reprenant l'étude de l'acide mono-carboxylique isolé de l'oestrone par DOISY et ses collaborateurs en 1933, purent en élucider la constitution chimique et le reconnaître comme l'acide 1-éthyl-2-méthyl-7-oxy-octahydro-phénanthrène-2-carboxylique. Eu égard aux premiers travaux de DOISY, ils lui donnèrent le nom d'acide doisynolique.

MIESCHER parvint ensuite à préparer, à partir de l'équi-

lénine, un acide analogue déshydrogéné, l'acide 1-éthyl-2-méthyl-7-oxy-tétrahydrophénanthrène-2-carboxylique dont il obtint enfin par méthylation du groupe hydroxyle phénolique, l'acide 7-méthyl-bisdéhydrodoisynolique de formule :



Cette substance possède un point de fusion de 228°-230°; faiblement soluble dans l'alcool froid, elle se dissout au contraire facilement dans l'acétone, l'éther et l'alcool chaud; elle n'est soluble dans l'eau que sous forme de sel sodique.

PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

1°) *Seuil d'activité.*

Le seuil d'activité, c'est-à-dire la dose susceptible de déclencher dans 60 % des cas un oestrus complet chez la rate castrée (Test d'ALLEN et DOISY) s'éleva pour l'acide 7 méthyl-bisdéhydrodoisynolique à 0,1 gamma; 0,15 gamma environ. Le tableau ci-dessous fait ressortir l'activité de l'acide bisdéhydrodoisynolique par rapport à l'oestradiol et l'équilénine, et l'oestrone.

SUBSTANCE OESTROGÈNE SOUmise A L'EXAMEN	SEUIL D'ACTIVITE	
	AVEC UNE SEULE INJEC. SOUS-CUTANÉE	AVEC UNE SEULE ADMINISTRATION BUCCALE
Acide doisynolique	0,1 gamma	0,1 0,15 gamma
Oestrone	10 gamma	20 30 gamma
Oestradiol	1 - 2 gamma	20 30 gamma
Equilénine	100 - 150 gamma	200 300 gamma

D'après TSCHOPP — Journal Suisse de Médecine, 74.
1310, 1944.

Ainsi l'acide 7-méthyl-bisdéhydrodoisynolique est chez l'animal 100 fois à 200 fois plus actif que l'oestrone et l'oestradiol. Il paraît de plus, expérimentalement, presque aussi actif que le di-éthyl-stilbène par voie buccale. L'oestrus qu'il provoque est qualitativement identique à celui qu'on obtient avec les oestrogènes naturels.

2°) *Durée d'action.*

L'évaluation s'en fait très simplement par la durée de l'oestrus chez la rate castrée. Cette durée serait de 3 jours pour l'oestrone, 3 jours pour l'oestradiol, 18 jours pour l'acide doisynolique, pour une dose unique buccale de 1.000 gamma.

L'injection sous-cutanée de 1.000 gamma d'acide doisynolique provoque également un oestrus de 21 jours environ. Cette constatation très importante montre que la substance possède la même durée d'action par voie buccale que par voie parentérale et l'on peut supposer que l'acide 7 méthyl-bisdéhydrodoisynolique est bien résorbé par le tube digestif sans être détruit par le transit hépatique comme le sont le plus souvent les autres substances hormonales.

3°) *Intensité d'action.*

Dans le test de la croissance de l'utérus cet oestrogène provoque avec une même dose de 50 gamma, une augmentation de poids de l'utérus beaucoup plus prononcée que les autres substances.

Cette augmentation de poids serait de 6 centigrammes par jour pour l'oestrone, de 14,5 centigrammes pour l'oestradiol et de 81,5 centigrammes par jour pour l'acide doisynolique.

4°) *Action qualitative.*

L'expérience montre que l'acide 7 méthyl-bisdéhydrodoisynolique se comporte exactement comme l'hormone naturelle, son ingestion suivie de l'administration de progestérone détermine au niveau de l'utérus une phase de sécrétion.

APPLICATIONS CLINIQUES

De nombreuses applications cliniques, qui ont été pratiquées notamment par DE WATEVILLE, JOEL et WENNER, ont mis

en lumière deux caractéristiques de cet oestrogène, à savoir, sa tolérance et son activité par voie buccale vis-à-vis des indications les plus courantes de la pratique gynécologique.

Ainsi, suivant une statistique de JOEL, sur 154 malades traitées, 80 % d'entre elles firent preuve d'une parfaite tolérance. Chez quelques unes seulement on releva une sensation de lassitude, des nausées, mais jamais de manifestations toxiques.

Mais au point de vue activité thérapeutique, l'acide 7 méthyl-disdéhdrodoisynolique est nettement moins actif que les esters d'oestradiol ou les sels du di-éthyl-stilboestrol à doses égales.

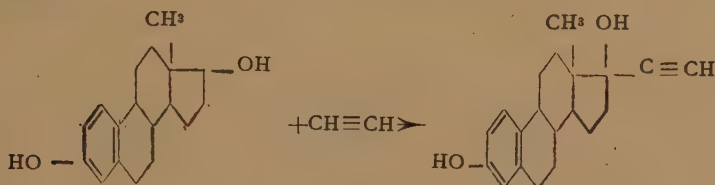
L'éthinyl oestradiol

Dans cette étude sur les oestrogènes de synthèse, nous avons été amenés à étudier un corps, déjà connu depuis quelques années, et qui avait été laissé de côté au point de vue thérapeutique en raison des troubles digestifs sérieux qu'il occasionnait lors de son administration. Ce n'est que récemment qu'il a été repris en thérapeutique à des doses infiniment moindres. Ce corps de parenté proche avec l'oestradiol n'est pas à proprement parler à classer parmi les oestrogènes de synthèse mais il nous a paru bon de l'étudier comparativement avec ceux-ci en raison de sa très grande activité à des doses infinitésimales. Ce corps est l'éthinyl oestradiol dont nous allons parler brièvement ci-dessous.

L'éthinyl oestradiol est une substance oestrogène dérivée de l'hormone folliculaire naturelle. Il montre une si grande activité qu'il permet des posologies très réduites de l'ordre du centième de milligramme, nettement inférieures à celles habituellement nécessitées pour les autres corps oestrogènes. Au point de vue de sa tolérance, nous verrons plus loin par les applications cliniques qui en ont été faites ce qu'il faut en penser et les réserves que l'on doit faire sur celui-ci.

DONNÉES CHIMIQUES

La substance est obtenue en fixant une molécule d'acétylène sur le carbone 17 de l'oestradiol selon la réaction suivante :



PROPRIÉTÉS PHYSIQUES

Cette substance se présente sous forme d'une poudre blanche, cristalline, inodore, insoluble dans l'eau, le méthanol, l'acétone et les hydrocarbures chlorurés.

DONNÉES PHARMACOLOGIQUES

En 1938, des expériences sur l'animal, faites par INHOFEN et HOHLWEG, avaient montré que l'éthinyl oestradiol était particulièrement efficace par voie buccale et que cette activité physiologique était qualitativement identique à celle de l'oestradiol. Des essais chez la femme, pratiqués par CLAUBERG et ALSTUN, avaient également montré que le produit administré per os, provoquait la prolifération de la muqueuse utérine. Mais les posologies beaucoup trop élevées provoquèrent des effets secondaires désagréables importants.

Ce n'est que tout récemment avec SOULE, HARDING et WIESBADER, que l'on s'est aperçu que l'éthinyl oestradiol, administré per os, à des doses extrêmement faibles de l'ordre du centième de milligramme et par là mieux tolérées, conservait intactes toutes ses propriétés oestrogènes et permettait d'obtenir des résultats très appréciables.

Malgré ces faits nouveaux, il est incontestable que l'éthinyl oestradiol est une substance toxique et que ce fait là nous sera prouvé plus loin en lisant les quelques observations que nous avons recueillies à son sujet. Nous reviendrons d'ailleurs dans le dernier chapitre sur cette question et nous pourrions à ce moment tirer des conclusions plus pratiques.

CHAPITRE II

Application des dérivés oestrogéniques de synthèses en thérapeutique humaine

Application des dérivés oestrogéniques de synthèses en thérapeutique humaine

La thérapeutique oestrogène a pratiquement changé d'une façon considérable depuis une dizaine d'années.

L'introduction des oestrogènes de synthèse sans supprimer pour cela l'utilisation des oestrogènes naturels, folliculine et ses dérivés, a néanmoins apporté toute une gamme de produits dont on peut dire dans l'ensemble qu'ils sont bien tolérés et d'une grande maniabilité au point de vue posologique. Du fait de leur administration par voie buccale, ils sont également plus faciles à administrer.

Nous nous proposons d'étudier statistiquement l'action du di-éthyl-stilbène et ses dérivés, de l'acide 7 méthyl-bisdéhydrodoisynélique et de l'éthynyl oestradiol dans tous les cas où une thérapeutique oestrogène est nécessaire. Nous établirons nos bases pondérales de traitement en étudiant l'action de ces produits comparativement à celle du benzoate d'oestradiol et du dipropionate d'oestradiol chez les femmes ayant un utérus isolé, par conséquent chez lesquelles l'apparition soit d'une sécrétion cervicale, soit d'une menstruation donne un effet physiologique qui correspond au produit administré. En d'autres termes, si l'on définit arbitrairement l'unité femme d'action oestrogène, c'est-à-dire la quantité nécessaire pour obtenir une menstruation chez une femme ayant subi une ovariectomie bilatérale et qui se place aux environs de 30 mmg. de benzoate d'oestradiol, si d'autre part nous considérons la quantité des différents produits nécessaires envisagés pour obtenir la menstruation dans les mêmes conditions, nous pourrions établir un tableau comparatif classant les différents oestrogènes par rapport à l'activité de la folliculine et par suite avoir des bases de départ solides pour l'utilisation des différents oestrogènes de synthèse dans tous les cas de carence oestrogénique.

DOSES NÉCESSAIRES PAR TRAITEMENT POUR DÉCLENCHER
LA MENSTRUATION CHEZ UNE FEMME OVARIECTOMISÉE
MAIS SANS ATROPHIE UTÉRINE

CORPS ÉTUDIÉ	DOSE UNITÉ DE MENSTRUATION
Benzoate d'oestradiol	30 mmg.
Dipropionate d'oestradiol	25-30 mmg.
Di-éthyl-stilboestrol	30-40 mmg.
Disulfate potassique de diéthylstilboestrol	25-30 mmg.
Di-hydroxy-diphényl-hexane	20-30 mmg.
4-4' hydroxy-diphényl- hexadiène	40 mmg.
Acide 7 méthyl- bisdéhydrodoisynolique	35-40 mmg.
Ethinyl oestradiol	1 mmg.

A l'appui de ces chiffres, nous avons pu recueillir quatre observations de malades ayant subi une castration chirurgicale et traitées par des corps oestrogéniques de synthèse. Une de ces femmes a été traitée par le di-éthyl-stilbène, une autre par l'éthinyl oestradiol et les deux dernières enfin par l'acide 7 méthyl-bisdéhydrodoisynolique. Voici d'ailleurs un bref résumé de leurs observations.

1°) *Cas traité par le di-éthyl-stilbène.*

Madame M. . . , 45 ans. Cette malade a subi en 1946 une ovariectomie bilatérale pour kystes de l'ovaire bilatéraux qui a entraîné outre la suppression de toute menstruation, des troubles neuro-végétatifs importants. A l'examen de la malade on ne note rien de particulier à signaler.

Cette femme reçoit 40 mmg. de di-éthyl-stilbène en 1 mois. L'amélioration des troubles neuro-végétatifs fut parfaite. Mais on ne constata pas l'apparition d'une menstruation artificielle, seulement la sécrétion d'une glaire cervicale filante, témoi-

gnage très net d'une activité sécrétoire de la muqueuse, phénomène normal si l'on considère que la castration date déjà de près de 3 années. Nous devons enfin signaler l'apparition chez cette femme de quelques légères nausées ne pouvant même pas être qualifiées de troubles digestifs et cédant d'ailleurs très rapidement.

2°) *Cas traité par l'éthinyl oestradiol.*

Madame G. . . , 43 ans. Cette malade a subi une castration double pour kystes de l'ovaire bilatéraux à l'âge de 39 ans, castration ayant entraîné des troubles neuro-végétatifs importants et naturellement la suppression de la menstruation. A l'examen local, on constate que le toucher vaginal est presque impossible à pratiquer et que l'utérus paraît tout petit.

La malade prend pendant 2 mois, 0,10 mmg. d'éthinyl oestradiol par jour pendant 10 jours par mois. Tous les troubles neuro-végétatifs cessent immédiatement, une glaire cervicale filante apparaît, mais pas de menstruation.

3°) *Premier cas traité par l'acide 7 méthyl-bisdéhydrodoisynolique.*

Madame P. . . , 30 ans. Malade ayant subi une annexectomie bilatérale pour kystes de l'ovaire bilatéraux, il y a un an, opération qui a entraîné des troubles neuro-végétatifs importants et la suppression de la menstruation physiologique. A l'examen, rien à signaler.

Elle reçoit en 1 mois, 30 mmg. d'acide doisynolique. A la fin du traitement, sécrétion cervicale importante et quelques pertes rosées dans les jours qui suivent. Trois autres traitements de 30 mmg. par mois ne donnent aucun résultat au point de vue menstruation.

4°) *Deuxième cas traité par l'acide doisynolique.*

Madame L. . . , 36 ans. Cette femme a subi en 1946 une castration bilatérale pour salpingite. A la suite de son opération, elle présente des troubles neuro-végétatifs très importants et une aménorrhée due à sa castration. A l'examen local, rien d'anormal.

Elle reçoit le premier mois de traitement 40 mmg. d'acide

doisynolique puis 60 mmg. le deuxième. Si l'on constate bien l'apparition d'une glaire cervicale filante et une suppression totale des troubles associés, les règles n'ont pas fait leur réapparition.

Nous voyons donc d'après ces 4 observations d'une portée expérimentale très importante que, si nous n'avons pas pu ramener la menstruation chez nos quatre malades, nous n'en avons pas moins provoqué une sécrétion cervicale très abondante, un des critères les plus importants prouvant l'activité sécrétoire de la muqueuse. La quantité de produit administré n'est pas toujours en rapport avec les chiffres que nous avons donné ci-dessus mais il est important de savoir que ceux-ci ne constituent qu'une moyenne générale et qu'ils peuvent être modifiés en plus ou en moins suivant la susceptibilité de la malade.

Sous quelles formes administrerons-nous les différents produits que nous avons étudiés dans le premier chapitre ? Telle est la question que nous devons nous poser maintenant, avant d'entreprendre l'exposé de nos observations.

Nous ne ferons que citer au passage la voie buccale qui fut le triomphe de la chimiothérapie oestrogénique en raison de sa simplicité. Elle est maintenant universellement connue et employée quotidiennement.

Nous avons employé dans quelques cas un traitement purement local sous forme d'ovules soit au di-éthyl-stilbène qui avaient été fabriqués uniquement en vue de l'expérimentation, soit au di-hydroxy-diphenyl hexane, soit encore à l'acide doisynolique. Cette voie vaginale nous a donné, comme nous le verrons plus loin, d'excellents résultats.

Citons ensuite la voie cutanée avec les applications de pommade au di-éthyl-stilbène.

Enfin une nouvelle voie d'administration a été employée en 1944 par MIESCHER et ses collaborateurs avec les suspensions aqueuses injectables par voie sous-cutanée ou intramusculaire de petits cristaux. Ces cristaux ont été calibrés du 8/100° au 12/100° de mm. Le milieu aqueux dans lequel ils sont en suspension est indifférent et ne les dissout pas.

Cette forme d'administration des oestrogènes de synthèse nous a paru surtout active au point de vue local. Mais n'anticipons pas, nous pourrions en juger mieux après l'exposé de nos observations.

Il est possible de classer les indications de la thérapeutique oestrogène d'une façon d'ailleurs arbitraire :

A. — EN CARENCE PRIMITIVE

En carence primitive plus ou moins complète entraînant un retard pubertaire, étant entendu que sont éliminées de ce groupe les jeunes filles ayant une insuffisance hypophysaire ou des troubles dépassant le cadre de la simple insuffisance ovarienne primitive.

Voici donc tout d'abord, quelques observations se rapportant à cette carence primitive. Les malades ont été traitées par les différents oestrogènes que nous avons étudiés dans la première partie de ce travail.

a) *Di-éthyl-stilbène.*

1. — Mademoiselle K..., 20 ans

Jeune fille présentant un état myxoedémateux avec développement statural, pondéral et intellectuel très arriéré. Traitée pendant 4 ans par la thyroxine et de ce fait équilibrée au point de vue thyroïdien. Sous l'influence de ce traitement, on note une augmentation importante de la taille et du poids. A l'âge normal de la puberté, vers 14 ans, si l'on remarque l'apparition de quelques poils pubiens, il ne se produit ni l'établissement de la menstruation ni de développement mammaire. A l'examen local à ce moment là, on peut arriver à sentir un utérus tout petit.

On prescrit alors un traitement au disulfate potassique de diéthylstilboestrol pendant 2 mois. La petite malade est réglée à la fin du deuxième mois de traitement puis plus rien pendant les mois suivants.

Deux ans plus tard, la malade a alors 16 ans, on entreprend un traitement par l'antelobine pendant 2 mois. On note un développement important des caractères sexuels secondaires mais toujours pas de règles.

A la fin de ce traitement, on donne pendant 1 mois de

l'acide doisynolique qui provoque l'apparition de règles, à la dose de 20 mmg.

Pendant les 3 mois suivants, la jeune malade reçoit 20 mmg. par mois de disulfate potassique de diéthylstilboestrol. Les règles apparaissent normalement à la fin de chaque mois de traitement. Tout traitement a alors été cessé et la jeune fille qui a actuellement près de 20 ans est bien réglée. Mais elle ne présente toujours que les caractéristiques mentales d'une enfant de 6 ans et sa taille ne dépasse pas 1,33 m.

2. — Mademoiselle J. . . , 20 ans

Jeune fille parfaitement conformée avec développement normal des caractères sexuels secondaires mais n'a jamais présenté de règles. A l'examen local, on constate un clitoris très développé, un utérus très petit et un col ne présentant aucune anomalie.

Traitée antérieurement par folliculine et progestérone sans succès.

Elle est mise pendant 3 mois à 20 mmg. par mois de disulfate potassique, traitement qui a amené l'apparition de règles très régulières mais peu abondantes. Au point de vue physique on note à ce moment là un utérus encore petit mais nettement augmenté de volume par rapport au premier examen.

3. — Mademoiselle W. . . , 18 ans

Jeune fille présentant une aménorrhée primaire avec obésité légère. Ses caractères sexuels secondaires sont très peu développés. A l'examen local, on ne trouve rien d'anormal.

Pendant 2 mois elle reçoit 5 mmg. par mois de disulfate potassique de diéthylstilboestrol associé à 10 mmg. de thyroxine. Aucun résultat n'est à enregistrer.

b) *Acide 7 méthyl-bisdéhydrodoisynolique.*

4. — Mademoiselle C. . . , 14 ans

Jeune fille présentant un syndrome de retard pubertaire avec aménorrhée, utérus tout petit, pas de développement mammaire et légère obésité.

On institue un traitement à l'acide doisynolique à la dose de 20 mmg. par mois, pendant 5 mois, associé à 10 mmg. de

thyroxine. Le troisième mois du traitement, les règles apparaissent mais peu importantes, elles se sont néanmoins maintenues depuis la fin du traitement. Le développement des caractères sexuels secondaires s'est poursuivi lentement et à l'heure actuelle, les seins sont presque normaux.

5. — Mademoiselle W..., 18 ans

Jeune fille présentant une aménorrhée primaire avec obésité légère et caractères sexuels secondaires très peu développés.

Elle prend pendant 2 mois 30 mmg. d'acide doisy nolique par mois associé à 10 mmg. de thyroxine. A la suite du traitement, apparition des règles et léger développement des caractères sexuels secondaires.

6. — Mademoiselle A..., 17 ans

Jeune malade présentant une aménorrhée primaire avec caractères sexuels secondaires peu développés, pas de développement mammaire, vulve petite, utérus petit, non senti et très rares poils pubiens.

Cette jeune fille a subi en premier lieu un traitement par le benzoate d'oestradiol et la progestérone sans aucun résultat au point de vue menstruation malgré la dose importante de benzoate d'oestradiol qui se situait aux environs de 90 mmg. par mois. On a noté seulement à la fin de ce traitement un léger développement mammaire.

A la suite de cet échec, on commence un traitement par l'acide doisy nolique à la dose de 30 mmg. par mois pendant 3 mois. Aucun résultat.

On recommence immédiatement un nouveau traitement par le benzoate d'oestradiol à la dose de 90 mmg. par mois pendant les 6 mois suivants. Les règles apparaissent normalement et se sont maintenues depuis.

7. — Mademoiselle C..., 19 ans

Jeune fille présentant un syndrome de retard pubertaire complet. Aucun développement des caractères sexuels secondaires, utérus infantile.

On donne à cette jeune malade pendant 6 mois de l'acide doisy nolique à la dose mensuelle de 20, puis de 40 mmg.

Aucun résultat n'est obtenu avec cette thérapeutique. Par la suite elle fut traitée avec succès par le benzoate d'oestradiol et l'hormone hypophysaire.

B. — AU COURS DE LA VIE GÉNITALE

Au cours de la vie génitale, la thérapeutique oestrogène peut avoir des indications et c'est ainsi que nous allons présenter maintenant toute une série d'observations de malades où il nous a semblé qu'une telle thérapeutique pouvait donner des résultats appréciables. Donc après avoir donné un résumé de toutes ces observations, nous essaierons dans un dernier chapitre d'en tirer quelques conclusions pratiques.

I. — AMÉNORRHÉES SECONDAIRES.

a) *Di-éthyl-stilbène.*

8. — Madame B... 29 ans

Jeune femme aménorrhéique depuis 4 ans. A l'examen local, on constate un utérus tout petit. La biopsie endo-utérine est impossible à pratiquer.

Elle reçoit 10 mmg. de disulfate potassique de diéthylstilboestrol en 10 jours. Aucun résultat.

Le mois suivant, traitement à l'hormone hypophysaire provoquant l'apparition des règles.

9. — Madame L..., 29 ans

Femme aménorrhéique depuis un an et atteinte de maladie mitrale. A l'examen local rien à signaler. La biopsie endo-utérine est impossible.

On prescrit 10 mmg. de disulfate potassique en 10 jours, 3 mois de suite. La malade supporte très bien le traitement, perd quelques gouttes de sang dans les 2 mois qui suivent l'arrêt de celui-ci, puis plus rien.

10. — Madame P..., 31 ans

Femme aménorrhéique depuis un an. Examen local, rien d'important à signaler, pas de biopsie faite.

On commence chez elle un traitement au disulfate potas-

sique à raison de 2 mmg. par jour pendant 10 jours. On est obligé d'interrompre le traitement car on note l'apparition de quelques troubles digestifs.

11. — Madame B. . . , 33 ans

Femme présentant depuis 4 ans une aménorrhée avec troubles neuro-végétatifs importants, hyperpilosité importante et légère obésité.

Au toucher vaginal, on ne sent rien. L'examen au spéculum montre un col ulcéré saignant facilement. Une biopsie endométrine pratiquée montre un état folliculinique typique et pas de glycogène. Un prélèvement au niveau du col révèle une légère inflammation plasmocytaire et une légère réaction papillaire. Avant tout autre traitement, il est pratiqué une électrocoagulation.

Une fois celle-ci cicatrisée, la malade reçoit pendant 10 mois, pendant 10 jours par mois des applications de pommade au di-éthyl-stilbène. A la suite de ce traitement on note l'apparition de quelques pertes rosées et une légère diminution de la pilosité.

12. — Madame A. . . , 39 ans

Malade présentant un syndrome d'aménorrhée depuis de nombreux mois. Mais les 2 derniers mois elle a présenté quelques petites pertes rosées. A l'examen on trouve un col gros et dur au niveau duquel est pratiqué un prélèvement. Le laboratoire répond : infiltration sous épithéliale leucocytaire; hypercanthose.

Elle reçoit un premier traitement de 20 mmg. de di-éthyl-stilbène en 10 jours qui provoque l'apparition de règles normales et qui est parfaitement toléré.

On fait alors des applications de pommade au di-éthyl-stilbène pendant 15 jours par mois. Aucune amélioration de la pilosité mais la malade est réglée normalement durant tout le traitement qui a duré un an.

13. — Madame P. . . , 47 ans

Femme aménorrhéique depuis un an et ne présentant aucun signe pouvant faire penser à l'apparition de la ménopause. Examen local normal.

Elle prend 1 mmg. de disulfate potassique par jour pendant 10 jours. Elle est réglée normalement le mois suivant. On fait alors le mois suivant une application de pommade au di-éthylstilbène, application qui est également suivie de menstruation.

14. — Madame D. . . , 48 ans

Malade présentant une aménorrhée secondaire avec leucorrhée importante depuis un an sans aucun autre trouble. A l'examen local rien d'anormal, biopsie impossible à pratiquer.

On prescrit chez cette femme 10 mmg. par mois de disulfate potassique pendant deux mois. Les règles font leur réapparition à la fin du traitement et la leucorrhée diminue considérablement.

b) *Di-hydroxy-diphényl-hexane*.

15. — Madame F. . . , 28 ans

Malade présentant une aménorrhée secondaire à une intervention pour astrocytome du troisième ventricule et datant de 5 ans. A l'examen col petit, cavité utérine petite et muqueuse nettement atrophique rendant la biopsie endo-utérine impossible à pratiquer. Des dosages hormonaux ont été faits, donnant les résultats suivants :

Stéroïdes totaux	6 mmg.
Prégnandiol	traces
Folliculine	150 gamma
Cétostéroïdes	6 mmg.

Résultats qui semblent confirmer l'état d'insuffisance de sécrétion ovarienne dans laquelle se trouve la malade.

Elle reçoit 6 injections à 2,5 mmg. l'une en un mois de di-hydroxy-diphényl-hexane à raison d'une injection tous les deux jours. Les règles réapparaissent dès la fin du traitement. Elles sont normales tant au point de vue de leur durée que de leur abondance.

16. — Madame M. . . , 30 ans

Femme aménorrhéique depuis plusieurs mois.

Cette aménorrhée n'a pas cédé à 60 mmg. de di-hydroxy-diphényl-hexane administrés en un mois. Elle a par contre facilement cédé à 15 mmg. de benzoate d'oestradiol.

c) *Acide 7 méthyl-bisdéhydrodoisynolique.*

17. — Madame M. . . , 27 ans

Malade aménorrhéique depuis plusieurs mois, troubles vasomoteurs importants, nervosisme et augmentation importante du poids. L'examen ne révèle rien d'important. La biopsie pratiquée montre un état folliculino-lutéinique et de très rares épines conjonctives.

On administre à cette femme en un mois 20 mmg. d'acide doisynolique. Les règles apparaissent à la fin du traitement mais elles sont peu abondantes. Quant aux troubles vasomoteurs associés, ils disparaissent rapidement.

18. — Madame F. . . , 28 ans

Malade présentant une aménorrhée secondaire à une intervention pour astrocytome du troisième ventricule et datant de 5 ans. A l'examen col petit, cavité utérine petite, muqueuse nettement atrophique. Les dosages hormonaux ont été pratiqués, (voir observations 15).

50 mmg. d'acide doisynolique administrés par mois à cette femme pendant 3 mois ne donnent aucun résultat.

19. — Madame L. . . , 32 ans

Après un traitement aux R. X pour métrorragies survenues à la suite de 4 accouchements successifs, cette malade a présenté une aménorrhée avec troubles vasomoteurs importants. A l'examen on note un utérus tout petit et une petite ulcération de la lèvre postérieure du col. La biopsie endo-utérine montre un état folliculinique intermédiaire typique, assises nucléaires multiples et glycogène en voie d'excrétion.

On donne à cette femme, pendant 4 mois, 20 mmg. d'acide doisynolique par mois. L'amélioration ne se produit qu'à la fin du quatrième mois de traitement. On enregistre à ce moment là outre la suppression des troubles vasomoteurs, l'apparition de quelques pertes rosées.

20. — Madame B. . . , 33 ans

Femme aménorrhéique depuis 1944 avec des troubles neuro-végétatifs importants, hyperpilosité et légère adiposité. A l'examen rien d'anormal.

En 1945, elle subit un traitement au di-éthyl-stilbène pendant 3 mois sans aucun résultat.

En 1946, pendant 12 mois, elle reçoit 20 mmg. par mois d'acide doisynolique, associé au lutogyl, 20 mmg. par mois également. Les règles ne sont survenues que 3 fois pendant toute l'année du traitement. La malade continue à prendre du poids et il ne s'est produit aucune amélioration de la pilosité.

21. — Madame A. . . , 34 ans

Malade présentant une aménorrhée secondaire depuis 10 ans. A l'examen, utérus tout petit, biopsie impossible à faire.

En 2 mois elle reçoit 60 mmg. d'acide doisynolique, traitement qui n'amène aucun résultat.

22. — Madame M. . . , 37 ans

Femme aménorrhéique depuis 7 mois avec symptômes de ménopause précoce, céphalées et légères bouffées de chaleur. A l'examen, rien à signaler. La biopsie endo-utérine montre un état folliculinique intermédiaire avec activité sécrétoire.

Un traitement gonadotrophique entrepris a ramené les règles qui demeurent cependant très peu abondantes, mais celui-ci n'a pas supprimé complètement les bouffées de chaleur qui le seront par 30 mmg. d'acide doisynolique par mois, pendant 2 mois. De plus sous l'effet de ce traitement les règles sont devenues normales au point de vue quantité et durée.

d) *Ethinyl oestradiol*.

23. — Madame L. . . , 32 ans

Après un traitement aux R. X pour métrorragies survenues à la suite de 4 accouchements successifs, cette malade a présenté une aménorrhée avec troubles vaso-moteurs. A l'examen on note un utérus tout petit, en rétroversion et une petite ulcération de la lèvre postérieure du col. La biopsie pratiquée révèle un état folliculinique intermédiaire atypique, assises nucléaires multiples et glycogène en voie d'excrétion.

Après un essai de traitement à l'acide doisynolique qui n'a pas amené de résultat, on administre à la malade 0,06 mmg. d'éthinyl oestradiol par jour pendant 10 jours par mois, traitement fait pendant 2 mois. A la fin de chaque mois, la malade a revu ses règles d'une façon normale.

24. — Madame A. . . . , 36 ans

Femme aménorrhéique depuis plusieurs mois. A l'examen, col tout petit, orifice punctiforme, biopsie impossible à pratiquer.

On donne à la malade 0,15 mmg. d'éthinyl oestradiol par jour, pendant 10 jours. Cette thérapeutique amène l'apparition d'une glaire cervicale importante mais pas de menstruation. De plus la malade ressent quelques *troubles digestifs légers*.

II. — Nous allons maintenant donner toute une série d'observations de malades présentant des TROUBLES DES RÈGLES, CYCLES IRRÉGULIERS, HYPOMÉNORRHÉE OU DYSMÉNORRHÉE.

a) *Di-éthyl-stilbène*.

25. — Madame M. . . . , 20 ans

Femme présentant des règles très douloureuses et peu abondantes. A l'examen, rien à signaler.

Un traitement physiothérapique, (diathermie et ondes courtes), n'a amené aucune amélioration sensible.

On prescrit alors 15 mmg. de disulfate potassique de diéthylstilboestrol en 1 mois. Aucune amélioration tant au point de vue de l'abondance des règles que des douleurs qu'elles occasionnent.

26. — Madame L. . . . , 23 ans

Malade présentant des périodes d'hypoménorrhée alternant avec des périodes d'aménorrhée et entraînant une stérilité. A l'examen, rien à signaler. La biopsie endo-utérine est impossible à faire.

On prescrit 10 mmg. de di-éthyl-stilbène en comprimés et 10 mmg. de progestérone associés à 5 mmg. de thyroxine par mois, pendant 2 mois.

Il s'ensuit une amélioration immédiate de la menstruation et une grossesse dans les 2 mois qui ont suivi la fin du traitement.

27. — Madame H. . . , 27 ans

Femme présentant des règles très peu abondantes et se plaignant de dyspareunie et de frigidité. A l'examen, on constate que le toucher vaginal est très difficile à pratiquer en raison de l'atésie vaginale. La biopsie n'a pas pu être pratiquée.

Pendant 6 mois cette femme prend 10 mmg. par mois de disulfate potassique de diéthylstilboestrol. Les règles deviennent très régulières, abondantes et sont arrivées pendant les 6 mois de traitement, 6 jours après la suppression du médicament. La dyspareunie est très améliorée mais aucun changement en ce qui concerne la frigidité.

28. — Madame T. . . , 27 ans

Malade présentant une hypoménorrhée avec léger œdème des jambes. A l'examen local, rien à signaler ainsi d'ailleurs qu'à l'examen général.

Elle reçoit 2 mmg. par jour de disulfate potassique pendant 10 jours, ce qui entraîne une augmentation très nette des règles et une diminution remarquable des œdèmes. Ce résultat fut obtenu après 3 mois de traitement dans les mêmes conditions.

29. — Madame J. . . , 33 ans

Femme présentant une hypoménorrhée avec dysménorrhée durant depuis déjà de nombreuses années. A l'examen, col dévié vers la droite, utérus paraissant normal.

On donne à la malade, pendant 2 mois, 10 mmg. par mois de disulfate potassique. Il se produit une amélioration vraiment remarquable, en effet à la fin du traitement les règles sont devenues sensiblement normales et non douloureuses.

30. — Madame L. . . , 34 ans

Hypoménorrhée et nervosisme très important sans aucun signe d'hyperthyroïdie. A l'examen, rien à signaler.

Cette femme reçoit 20 mmg. en 10 jours de di-éthyl-stilbène ce qui entraîne une amélioration importante des règles et de l'état nerveux. Le traitement suivi pendant 4 mois a pratiquement amené la guérison de la malade, une seule fois on a

pu noter des nausées très légères, dues à l'absorption du médicament, qui ont facilement cédé par l'administration de génatropine.

31. — Madame S. . . , 35 ans

Hypoménorrhée survenue après un accouchement. A l'examen local, on note un utérus tout petit, la biopsie pratiquée ne permet pas de ramener de la muqueuse utérine.

La malade reçoit 10 mmg. de di-éthyl-stilbène en comprimés et qui sont mal tolérés ce qui force à interrompre la médication.

32. — Madame T. . . , 36 ans

Malade présentant des périodes d'aménorrhée et d'hypoménorrhée. A l'examen, rien à signaler. La biopsie n'a pas pu être faite. Elle prend 1 mmg. de disulfate potassique pendant 10 jours, au total 20 mmg. Les règles surviennent bien régulièrement par la suite mais elles sont toujours peu abondantes.

33. — Madame P. . . , 36 ans

Malade présentant une hypoménorrhée avec cycles très irréguliers. Cette femme voit en effet toujours venir ses règles avec une dizaine de jours de retard. A l'examen local, rien à signaler. La biopsie endo-utérine n'a pas pu être pratiquée.

On obtient chez elle une amélioration considérable avec 2 mmg. par jour de disulfate potassique pendant 10 jours. Les mois suivants on diminue alors la dose à 1mmg. par jour pendant 10 jours, l'amélioration se poursuit. La guérison complète fut obtenue en associant au disulfate potassique 1 mmg. par jour, pendant 10 jours, des ovules dosées à 1 mmg. de di-éthyl-stilbène. Ces ovules sont mis en place au fond du vagin pendant 10 jours à raison de 1 par jour.

34. — Madame L. . . , 37 ans

Malade présentant une hypoménorrhée avec retard variant à chaque cycle de 8 à 10 jours. A l'examen, rien à signaler. Pas de biopsie faite. Elle reçoit 2 mmg. par jour de disulfate potassique, pendant 10 jours. Les règles surviennent 3 jours après la fin du traitement, elles sont plus régulières et plus

abondantes, l'effet étant encore maintenu 4 mois après la fin du traitement.

35. — Madame P. . . , 39 ans

Malade présentant une hypoménorrhée sans aucun trouble. Rien d'anormal à l'examen local. La biopsie n'a pas été faite.

On prescrit du disulfate potassique à raison de 1 mmg. par jour, pendant 10 jours. Amélioration très nette mais *troubles digestifs*.

b) *Di-hydroxy-diphényl-hexane*.

36. — Madame P. . . , 34 ans

Malade présentant des cycles très irréguliers avec des alternatives d'avance et de retard dans l'apparition des règles. Elle présente de plus une acné importante.

La malade prend d'abord 2 mmg. de di-hydroxy-diphényl-hexane par jour, pendant 10 jours, sans aucun résultat. Quelques mois plus tard cette femme revient à la consultation présentant toujours les mêmes troubles. Son acné a augmenté. On lui fait une injection de 5 mmg. de di-hydroxy-diphényl-hexane en suspension aqueuse, injection locale en I.D. au niveau du menton. Pas de modification des règles mais amélioration importante de l'acné.

37. — Madame S. . . , 35 ans

Hypoménorrhée survenue après un accouchement. A l'examen local, on trouve un utérus tout petit. La biopsie endo-utérine est impossible à faire.

Administration de 10 mmg. de di-hydroxy-diphényl-hexane en 10 jours qui sont *mal tolérés*.

c) *4-4' dihydroxy-diphényl-hexadiène*.

38. — Madame P. . . , 26 ans

Malade présentant des règles très douloureuses et peu abondantes, une pilosité abondante prédominante dans les régions labiale et supéro-interne des cuisses.

Elle prend 10 mmg. de D. D. hexadiène en 10 jours ce qui entraîne une très grosse amélioration au point de vue mensuel.

d) *Acide 7 méthyl-bisdéhydrodoisynolique.*

39. — Madame C. . . , 20 ans

Malade présentant une hypoménorrhée avec dysménorrhée. Etat local normal, pas de biopsie utérine possible.

On la traite pendant un mois avec de l'acide doisynolique à la dose de 40 mmg. Les résultats sont parfaits : les règles augmentent et deviennent normales, la douleur cesse aussi très rapidement.

40. — Madame N. . . , 20 ans

Jeune femme présentant depuis quelques mois une hypoménorrhée avec dysménorrhée. A l'examen local on note un utérus normal et un ovaire droit un peu gros. La biopsie est impossible à faire.

Elle reçoit tout d'abord en 1 mois 10 mmg. d'acide doisynolique, les règles deviennent un peu plus abondantes et les douleurs cessent. Le mois suivant, elle reçoit 20 mmg. de médicament en 10 jours, les règles deviennent absolument normales. L'effet de ce traitement s'est maintenu pendant 3 mois. Par la suite la malade présentant à nouveau les mêmes troubles, le traitement est recommencé à la dose de 10 mmg. par mois, pendant 3 mois. Les règles sont à nouveau absolument normales, et surviennent régulièrement tous les 28 jours sans aucune douleur. Ce résultat remontant déjà à plusieurs mois est encore maintenu.

41. — Madame M. . . , 30 ans

Malade ayant subi en 1945 une ovariectomie droite pour hydrosalpinx. Cette intervention entraîna après quelques mois un syndrome d'insuffisance ovarienne avec hypoménorrhée, bouffées de chaleur et céphalées. A l'examen local, rien à signaler, pas de biopsie possible.

On administre à la malade 20 mmg. d'acide doisynolique en 1 mois. Les troubles neuro-végétatifs s'améliorent et disparaissent rapidement; quant aux règles, elles deviennent également d'une abondance presque normale. La malade ne fut pas revue par la suite.

42. — Madame M. . . , 42 ans

Femme présentant une hypoménorrhée, des pertes blanches très abondantes et une dyspareunie très importante. L'examen local est impossible à faire en raison de l'atrésie vaginale.

On la traite par des ovules à l'acide doisynolique dosé à 5 mmg. à raison d'une série de 10 ovules par mois, pendant 3 mois. A la fin de ce traitement, les règles étaient beaucoup plus abondantes, les pertes blanches avaient cessé et la dyspareunie était beaucoup améliorée.

43. — Madame P. . . , 34 ans

Cette malade est venue consulter pour des règles très irrégulières et peu abondantes. Examen local normal.

4 mmg. d'acide doisynolique par jour, pendant 10 jours, n'ont amené aucune amélioration et ont entraîné l'apparition de troubles digestifs qui ont nécessité l'arrêt de la médication.

44. — Madame L. . . , 36 ans

Femme venant consulter pour des cycles trop rapprochés et des douleurs pelviennes bilatérales. Examen local normal.

Elle met pendant 10 jours chaque soir un ovule dosé à 5 mmg. d'acide doisynolique. Les résultats sont très satisfaisants et avec la disparition de la douleur on peut noter une augmentation très nette du cycle menstruel.

45. — Madame P. . . , 36 ans

Malade présentant une hypoménorrhée avec retard des règles variant à chaque cycle de 3 à 10 jours. Examen local normal.

Une série de 10 ovules à l'acide doisynolique donne une légère amélioration. La malade n'est pas revue par la suite.

e) *Ethinyl-oestradiol*.

46. — Madame P. . . , 34 ans

La malade est venue consulter pour des règles très irrégulières et peu abondantes. A l'examen local, rien d'anormal. La biopsie n'a pas été faite.

Pendant 3 mois, elle reçoit 0,02 mmg. d'éthinyl-oestradiol par jour, pendant 10 jours par mois. Aucune amélioration.

47. — Madame H. . . , 35 ans

Cette malade est venue consulter pour hypoménorrhée avec cycles irréguliers. Examen local normal, biopsie non faite.

On lui prescrit 0,02 mmg. d'éthinyl-oestradiol par jour, pendant 10 jours par mois. Les règles surviennent 10 jours après la fin du traitement mais ne sont pas plus abondantes que d'habitude.

48. — Madame M. . . , 42 ans

Malade hypoménorrhéique ayant subi des traitements antérieurs au benzoate d'oestradiol et fait une cure à Luxeuil qui a amené une amélioration passagère. Cette malade a déjà eu 2 grossesses normales. A l'examen on note un utérus tout petit et des annexes non perceptibles. La biopsie faite révèle un état folliculino-luteinique et du glycogène en excrétion.

Pendant 2 mois, on lui administre 0,10 mmg. d'éthinyl-oestradiol par jour, pendant 10 jours par mois. Les règles n'ont pas été augmentées en quantité et il est apparu des *troubles digestifs importants* ayant nécessité l'arrêt de la médication.

III. — TOUJOURS AU COURS DE LA VIE GÉNITALE, il est d'autres affections plus rares qui peuvent néanmoins être justiciables d'une thérapeutique oestrogène. Mais ici quand nous parlons d'affection, cela ne signifie pas que la femme que nous avons traitée, présente nécessairement un état morbide. Ainsi nous allons donner maintenant quelques observations de femmes qui ont bien été traitées pour un trouble de la fonction génitale, mais à côté, nous donnons également d'autres observations où la thérapeutique oestrogène n'a été instituée que pour répondre à un état particulier présenté par la femme, par exemple, administration d'oestrogène chez une femme qui vient d'accoucher et chez laquelle on veut arrêter la montée laiteuse.

Voici donc maintenant ces quelques observations que nous avons préféré classer à part, du fait qu'elles ne rentraient pas dans le cadre des troubles mensuels que nous avons étudiés jusqu'à maintenant.

Les produits que nous avons employés ici sont au nombre de 2, le di-hydroxy-diphényl-hexane et l'acide 7 méthyl-bis-déhydrodoisynolique.

a) *Di-hydroxy-diphényl-hexane.*

49. — Madame G. . . , 24 ans

Jeune accouchée chez laquelle on a voulu arrêter la montée laiteuse.

On lui fait 3 injections de di-hydroxy-diphényl-hexane, injections dosées à 2,5 mmg. du produit pour une piqûre.

La montée laiteuse ne se produit pas.

50. — Madame Z. . . , 27 ans

Malade présentant des céphalées violentes non calmées par des traitements généraux et hépatiques. A l'examen local on note chez cette femme une large exocervicite sur laquelle on pratique une électro-coagulation.

Une fois l'exocervicite cicatrisée, on donne à la malade pendant 2 mois, 10 mmg. par mois de di-hydroxy-diphényl-hexane qui a amené une très grosse amélioration.

51. — Madame R. . . , 30 ans

Jeune femme présentant une vaginité à trichomonas confirmée par l'examen microscopique.

On la traite par la mise en place d'ovules au di-hydroxy-diphényl-hexane dosés à 5 mmg. l'un. Elle reçoit ainsi une série de 10 ovules en 10 jours. Cette vaginite qui avait résisté à des très nombreux traitements fut guérie par cette thérapeutique.

52. — Madame V. . . , 32 ans

Femme présentant une hypoménorrhée et une pilosité très importante dans les régions de la lèvre supérieure et du menton, dans la région inter mammaire et sur la face interne des cuisses. Les dosages hormonaux pratiqués chez cette femme montrent qu'il n'y aurait pas de tumeur surrénale en évolution. A l'examen, on constate un petit utérus, les autres récepteurs folliculiniques étant normaux.

On obtient un arrêt de la croissance des poils avec des in-

jections cristallines de di-hydroxy-diphényl-hexane en suspension aqueuse à la dose de 5 mmg. Par la suite on obtient dans certaines zones une diminution des poils (menton, lèvre supérieure et région inter mammaire) par 4 piqûres par cycle à la dose moyenne de 10 mmg. par piqûre. Dans un but expérimental, pendant un mois on ne fait des injections qu'à gauche, on obtient surtout localement mais même dans tous les territoires une diminution de la pousse. Après 3 mois de traitement dans les mêmes conditions, la malade peut parfois rester ¹⁵ jours sans s'épiler.

On a recherché la comparaison avec le benzoate d'oestradiol fait également in situ et, dans ces conditions l'action inhibitrice au niveau des poils de la région péribuccale est réelle mais ne dure pratiquement que de 2 à 3 jours. Après un traitement total par le di-hydroxy-diphényl-hexane en micro-cristaux et le benzoate d'oestradiol qui a duré 5 mois, nous avons constaté d'abord une hypersécrétion cervicale avec augmentation légère de l'utérus, puis est survenu une grossesse chez cette femme stérile depuis 3 ans.

b) *Acide 7 méthyl-bisdéhydrodoisynolique.*

53. — Madame B. . . , 25 ans

Femme présentant une vaginité à trichomonas traitée depuis de nombreuses années sans aucun résultat.

Elle reçoit en 10 jours une série de 10 ovules à l'acide doisynolique dosé à 5 mmg. l'un. La guérison survient très rapidement et s'est maintenue tant au point de vue clinique que du point de vue microscopique.

54. — Madame W. . . , 26 ans

Cette malade vient consulter pour dyspareunie. Examen local impossible à faire en raison de l'atrésie vaginale.

Elle prend d'abord 10 mmg. d'acide doisynolique per os en un mois, traitement qui entraîne une légère amélioration. Le mois suivant, on institue un traitement local, par une série de 10 ovules à l'acide doisynolique en 10 jours. L'amélioration fut encore plus nette et l'on put alors parler de guérison.

IV. — NOUS EN ARRIVONS MAINTENANT A LA DERNIÈRE PÉRIODE de la vie génitale de la femme, à savoir la ménopause. Cette dernière étape est souvent accompagnée de très nombreux troubles qui la rendent fréquemment assez pénible à supporter. Il y aura donc grand intérêt d'aider la femme à traverser dans les meilleures conditions possibles cette période où la fonction ovarienne va définitivement s'arrêter de fonctionner.

Nous aurons ici à distinguer deux choses suivant que cette ménopause aura été artificiellement provoquée, par une castration bilatérale chirurgicale, par exemple; ou bien sera apparue normalement alors que la femme ayant les environs de la cinquantaine va voir progressivement sa sécrétion folliculinique s'arrêter.

Nous apportons ici encore un certain nombre d'observations de femmes ayant subi des interventions qui les ont privées définitivement cette sécrétion et de femmes enfin qui ont vu celle-ci décroître progressivement, réalisant alors le syndrome de la ménopause spontanée. Nous verrons que dans les deux cas la thérapeutique oestrogène donne de très bons résultats et que cette application en constitue peut-être la meilleure indication.

I. — MÉNOPAUSE ARTIFICIELLE POST-CHIRURGICALE OU POST-RADIOTHÉRAPIQUE.

a) *Di-éthyl-stilbène.*

55. — Madame M. . . , 32 ans

Cette malade a subi en 1941 une hystérectomie subtotale pour kystes de l'ovaire bilatéraux. Elle a présenté par la suite toute une série de troubles neuro-végétatifs, bouffées de chaleur et céphalées qui lui rendaient la vie courante très désagréable. A l'examen, rien à signaler.

Elle reçoit 20 mmg. de di-éthyl-stilbène en un mois. Il s'ensuit une très nette amélioration des troubles précédemment observés. La malade voit en particulier la suppression complète de ses bouffées de chaleur et on a pu noter même une légère sécrétion cervicale.

56. — Madame G. . . . , 33 ans

Femme ayant subi une annexectomie bilatérale avec greffes ovariennes. Celles-ci ont fonctionné pendant près de 2 ans puis n'ont plus marché. A partir de ce moment là, les troubles neuro-végétatifs de la ménopause ont fait leur apparition et une dyspareunie importante est apparue.

On administre à cette femme pendant 10 jours de suite un ovule, chaque soir, dans le vagin, dosé à 1mmg. de di-éthylstilbène. La dyspareunie s'améliore immédiatement mais l'amélioration cesse avec la fin du traitement, quant aux troubles neuro-végétatifs ils ont disparu.

57. — Madame B. . . . , 35 ans

Femme ayant subi une hystérectomie subtotale en 1935, ayant entraîné par la suite des troubles neuro-végétatifs importants, bouffées de chaleur, céphalées et nervosisme. Ces différents troubles sont apparus après que les greffes ovariennes pratiquées au moment de l'intervention eurent cessé de fonctionner, soit environ une année après celle-ci.

Un premier traitement à l'antélobine a revivifié les greffes pour une période de 2 ans. Celles-ci ayant à nouveau cessé de fonctionner, on donne à la malade 30 mmg de di-éthylstilbène en un mois. Le médicament fut très bien supporté et les greffes se remirent à fonctionner dès la fin du traitement.

58. — Madame T. . . . , 36 ans

Femme ayant subi il y a 6 ans une hystérectomie totale pour muqueuse utérine suspecte et ayant entraîné quelques mois plus tard l'apparition de troubles neuro-végétatifs importants.

Ces troubles ont complètement cessé avec 0,25 mmg. par jour, pendant 5 jours, de disulfate potassique de di-éthylstilboestrol.

59. — Madame C. . . . , 37 ans

Femme ayant subi en 1946 une hystérectomie pour fibrome suivi de l'apparition de troubles neuro-végétatifs importants.

Elle fut tout d'abord traitée avec succès par le benzoate d'oestradiol, pendant de nombreux mois. Mais dans le but de simplifier la thérapeutique, on lui donna pendant 3 mois,

15 mmg. par mois, de disulfate potassique de diéthylstilboestrol. Les troubles qui avaient réapparu à la fin du traitement par le benzoate d'oestradiol, disparurent immédiatement. Le résultat de ce traitement poursuivi durant 3 mois était encore perceptible 6 mois après sa suppression.

60. — Madame D..., 37 ans

Malade hystérectomisée en 1939 pour fibrome utérin, ce qui provoque l'apparition de troubles neuro-végétatifs importants.

On la traite par des ovules au di-éthyl-stilbène dosés à 1 mmg. pendant 10 jours, il s'ensuit une amélioration très sensible.

Elle reçoit ensuite pendant 3 mois, 5 mmg. de disulfate potassique par mois qui font cesser immédiatement tous les troubles qui avaient encore persisté après le traitement par les ovules.

61. — Madame D..., 40 ans

Ménopause apparue chez une femme après un traitement aux R. X pour sciatique, ayant provoqué l'apparition de troubles neuro-végétatifs importants. La castration semble avoir été définitive car cette femme est aménorrhéique depuis 2 ans.

Elle reçoit 15 mmg. de di-éthyl-stilbène en 5 jours. Le résultat est immédiat. Tous les troubles ont cessé. Ce traitement a été suivi pendant 4 mois et la malade, revue 3 mois après sa cessation, n'a pas constaté la réapparition des troubles.

62. — Madame G..., 42 ans

Femme ayant subi en 1942 une hystérectomie subtotale pour fibrome.

Elle fut traitée pendant de très nombreuses années par le benzoate d'oestradiol qui donna de très bons résultats sur les bouffées de chaleur et les troubles de l'irritabilité.

On la mit ensuite pendant un an au disulfate potassique de diéthylstilboestrol à raison de 1 mmg. par jour, pendant 12 jours par mois. Les résultats furent excellents et les effets de ce traitement étaient encore maintenus 6 mois après l'arrêt de celui-ci.

63. — Madame C. . . . , 47 ans

Femme ayant subi en 1932 une hystérectomie totale pour fibrome. Cette opération fut suivie de l'apparition de troubles neuro-végétatifs importants, d'une dyspareunie très gênante et d'une augmentation très nette du poids.

Elle reçoit durant l'année 1946, 5 mmg. par mois de disulfate potassique associés à de la di-iodothyrosine pour essayer de stopper l'obésité naissante. On obtient de très bons résultats sur les troubles neuro-végétatifs mais la dyspareunie a persisté malgré le traitement.

64. — Madame M. . . . , 63 ans

Femme hystérectomisée à l'âge de 30 ans. Depuis elle s'est toujours plainte de troubles neuro-végétatifs importants, de prurit vulvaire et de dyspareunie.

Elle reçoit après avoir été longtemps traitée par le benzoate d'oestradiol, d'abord 10 mmg. puis 20 mmg. par mois de disulfate potassique de diéthylstilboestrol, pendant 4 mois. La cessation de tous les troubles neuro-végétatifs est survenue à la dose de 20 mmg. prise en un seul mois. Des ovules au di-éthyl-stilbène dosés à 1 mmg. mis dans le vagin pendant 5 jours ont pu faire cesser le prurit vulvaire et la dyspareunie qui avaient résisté au traitement par voie buccale.

b) 4-4' di-hydroxy-diphényl-hexadiène.

65. — Madame C. . . . , 38 ans

Malade ayant subi une annexectomie bilatérale pour hydrosalpinx bilatéraux avec mise en place de greffes ovariennes, en 1946. Elle a été réglée normalement jusqu'en septembre 1948. Depuis ce temps là, elle est aménorrhéique et présente des troubles importants de castration.

Elle reçoit 15 mmg. de D. D. hexadiène sous forme de suppositoires. L'amélioration des troubles est immédiate mais les greffes n'ont pas été réactivées donc pas de menstruation.

c) Acide 7 méthyl-bisdéhydrodoisynolique.

66. — Madame V. . . . , 35 ans

Malade ayant subi en 1943 une hystérectomie subtotale, suivie de l'apparition de troubles neuro-végétatifs importants.

Elle reçoit 10 mmg. d'acide doisynolique en un mois. Les troubles cessent immédiatement.

67. — Madame M. . . , 39 ans

Malade ayant subi en 1941 une hystérectomie totale pour kystes de l'ovaire bilatéraux ce qui a entraîné dans les mois qui ont suivi l'apparition de troubles importants de castration, bouffées de chaleur et céphalées.

Elle est traitée tout d'abord par le di-éthyl-stilbène qui a entraîné une amélioration, mais a provoqué l'apparition de *troubles digestifs légers*. Pendant 10 jours par mois elle reçoit alors 10 mmg. d'acide doisynolique par jour, traitement suivi pendant 3 mois. L'intolérance à ce médicament est également totale, apparition de *troubles digestifs importants*.

d) *Ethinyl-oestradiol*.

68. — Madame V. . . , 35 ans

Malade ayant subi en 1934 une hystérectomie subtotale ayant entraîné des troubles neuro-végétatifs importants.

Elle prend pendant 10 jours 0,10 mmg. d'éthinyl-oestradiol par jour. Une glaire cervicale filante apparaît, les troubles cessent immédiatement mais quelques *troubles digestifs* obligent à interrompre le traitement.

II. — MÉNOPAUSE SPONTANÉE.

a) *Di-éthyl-stilbène*.

69. — Madame M. . . , 45 ans

Femme présentant des troubles préménopausiques consistant essentiellement en hypoménorrhée et troubles neuro-végétatifs.

On la met alors au disulfate potassique de diéthylstilboestrol pendant 3 mois à raison de 2 mmg. par jour, du 15° au 25° jour du cycle. Les règles sont nettement améliorées et tous les troubles associés cessent très rapidement.

70. — Madame H. . . . , 46 ans

Femme ménopausée depuis un an et présentant des troubles neuro-végétatifs importants.

Elle reçoit 10 mmg. de disulfate potassique de diéthylstilboestrol en 10 jours. La suppression de tous les troubles est immédiate.

71. — Madame P. . . . , 49 ans

Troubles neuro-végétatifs de la ménopause chez une femme ayant un métabolisme basal nettement augmenté et ayant subi de ce fait un traitement au lugol et à la di-iodothyrosine.

Elle prend 10 mmg de disulfate potassique de diéthylstilboestrol par mois, pendant 2 mois. Les bouffées de chaleur et les céphalées ont été immédiatement supprimées et, de plus, tous les mois, elle ressent quelques vagues douleurs abdominales.

72. — Madame C. . . . , 50 ans

Femme présentant des troubles neuro-végétatifs importants. A l'examen gynécologique on note chez elle un gros col et un léger degré de prolapsus.

Elle reçoit chaque mois, pendant 3 mois, 20 mmg. de disulfate potassique de diéthylstilboestrol. La suppression de tous les troubles est immédiate et les résultats sont encore maintenus 6 mois après la fin du traitement.

73. — Madame B. . . . , 51 ans

Troubles neuro-végétatifs de la ménopause.

Cette femme reçoit pendant 2 mois, 10 mmg. par mois, de disulfate potassique de diéthylstilboestrol. Non seulement la suppression de tous les troubles fut immédiate mais encore elle vit sa menstruation se rétablir quelques jours après la fin du traitement. Cette amélioration remarquable était encore maintenue 4 mois après l'arrêt de celui-ci.

74. — Madame G. . . . , 50 ans

Troubles neuro-végétatifs de la ménopause.

Cette femme reçoit en 10 jours 20 mmg. de disulfate potassique de diéthylstilboestrol. Elle est beaucoup améliorée mais

en fin de traitement on note quelques *troubles digestifs légers* qui obligent à interrompre la médication.

b) *4-4' dihydroxy-diphényl-hexadiène.*

75. — Madame P. . . , 49 ans

Troubles neuro-végétatifs de ménopause chez une femme qui a été traitée antérieurement par le lugol et la di-iodothyrosine pour un métabolisme basal nettement augmenté. Elle essaye en premier lieu un traitement par l'éthinyl-oestradiol qui, bien que mal supporté a néanmoins amené une amélioration très nette de tous les troubles.

Elle reçoit alors 10 mmg. par mois, pendant 3 mois, de D.D. hexadiène. Tous les troubles disparaissent et les effets du traitement étaient encore maintenus 3 mois après la fin de celui-ci.

c) *Acide 7 méthyl-bisdéhydrodoisynolique.*

76. — Madame B. . . , 49 ans

Troubles neuro-végétatifs de ménopause avec leucorrhée fétide, prurit vulvaire de dyspareunie.

Cette femme reçoit 20 mmg d'acide doisynolique en un mois. Les troubles neuro-végétatifs disparaissent, mais les autres subsistent bien que très atténués.

77. — Madame D. . . , 51 ans

Troubles neuro-végétatifs de ménopause. A l'examen local, on constate une vulve ménopausique et un utérus tout petit.

Cette femme reçoit 10 mmg. d'acide doisynolique en 10 jours ce qui entraîne la suppression immédiate de tous les troubles.

78. — Madame D. . . , 51 ans

Cette femme est venue consulter pour aménorrhée et troubles neuro-végétatifs importants. A l'examen local, on note une vulve ménopausique, une atrésie vaginale très importante et un utérus petit.

On lui prescrit 20 mmg. en 10 jours d'acide doisynolique. Les règles n'ont pas fait leur réapparition mais tous les autres troubles associés ont disparu rapidement.

79. — Madame G. . . , 51 ans

Troubles neuro-végétatifs de la ménopause.

Cette femme reçoit 20 mmg. d'acide doisynolique en 10 jours. Tous les troubles cessent immédiatement.

d) *Ethinyl-oestradiol*.

80. — Madame P. . . , 47 ans

Troubles importants de la ménopause. A l'examen, on note une hypoplasie vaginale, un col petit avec une petite glaire cervicale filante mais la biopsie est impossible à faire.

Le premier mois de traitement elle reçoit 0,10 mmg. d'éthinyl-oestradiol par jour, pendant 10 jours. Il se produit une amélioration sensible. Le deuxième mois, on augmente la dose, 0,20 mmg. par jour, pendant 10 jours. Tous les troubles disparaissent.

81. — Madame P. . . , 50 ans

Troubles neuro-végétatifs de la ménopause. A l'examen, utérus légèrement augmenté de volume.

On lui donne 0,02 mmg. d'éthinyl-oestradiol par jour, pendant 10 jours, il ne se produit aucune amélioration sensible. A 0,05 mmg. par jour, pendant 10 jours, l'amélioration est très nette, mais on note quelques *troubles digestifs légers*.

Avec cette dernière époque de la vie génitale féminine s'achève également l'exposé de nos observations. Nous avons ainsi pu passer en revue toute une série de troubles qui peuvent réellement accabler la femme de l'installation de sa puberté à la fin de sa vie génitale. Les observations que nous avons ainsi rapportées ne constituent évidemment qu'un bref résumé. Nous y avons expliqué avec le plus de soins possibles la thérapeutique qui a été pratiquée dans chaque cas particulier. Il va nous rester, maintenant, à dégager de tout ce travail des conclusions d'ordre pratique et de voir si réellement la thérapeutique par les oestrogènes de synthèse est digne d'être retenue.

CHAPITRE III

DÉDUCTIONS THÉRAPEUTIQUES

DÉDUCTIONS THÉRAPEUTIQUES

Il nous a semblé logique de commencer la dernière partie de ce travail par un exposé concernant la tolérance des corps que nous avons étudiés et employés comme moyens thérapeutiques chez nos malades.

De nombreux facteurs doivent être pris en considération pour que nos conclusions puissent avoir une valeur. En premier lieu la sensibilité particulière de chaque malade vis-à-vis du médicament, puis les doses employées. Enfin la toxicité propre du corps administré. Mais au cours de cette étude nous avons pu nous rendre compte que certaines femmes réagissent toujours très fortement à l'administration des oestrogènes de synthèse par voie buccale, même s'ils sont employés à doses très faibles. Un fait également est certain, à savoir que la prescription des oestrogènes de synthèse et leur tolérance sont facilitées par l'ingestion concomitante de belladone ou de ses alcaloïdes; mais ceci nous éloigne un peu de notre sujet, revenons plutôt aux facteurs que nous considérons plus haut.

Il est incontestable qu'une même dose de médicament peut provoquer des réactions différentes chez plusieurs sujets, les uns la tolérant très bien, les autres non. Il serait donc important d'administrer très exactement la dose que pourra supporter la malade. Nous avons essayé de le faire et nous nous sommes aperçus que certaines d'entre elles étaient absolument réfractaires à toute thérapeutique oestrogène par voie buccale, et ceci nous amène tout naturellement à envisager la notion de dose utile, celle qui n'aura pas entraîné de troubles digestifs et qui aura donné son maximum d'effets.

Il est très difficile évidemment d'établir cette dose au delà de laquelle apparaîtraient les troubles digestifs, car en réalité, les trois facteurs que nous nous proposons d'envisager, tolérance du sujet, dose employée et toxicité propre du produit administré sont inséparables les uns des autres et on ne peut

faire la part exacte de l'un et de l'autre dans la genèse des troubles digestifs consécutifs à l'administration de tel ou tel produit. Quoiqu'il en soit, il semble bien que, la fréquence des troubles digestifs augmente très rapidement quand la dose devient trop importante. Donc pour l'instant il nous paraît impossible de parler d'une dose maxima tolérée.

Le dernier facteur qu'il nous reste à étudier est celui de la toxicité propre des divers corps que nous avons étudiés. Ici nous ne pouvons donner en guise de renseignements que le résumé de nos constatations dans le tableau ci-dessous en faisant évidemment la part de la tolérance individuelle du sujet et celle des doses qui ont rarement dépassé la dose substitutive de la fonction ovarienne pour le corps envisagé.

**Tableau récapitulatif des troubles digestifs
observés après l'administration par voie buccale
des différents oestrogènes étudiés**

CORPS ADMINISTRÉS	NOMBRE DE MALADES TRAITÉS	NOMBRE DE MALADES AYANT PRÉSENTÉ DES TROUBLES DIGESTIFS
Di-éthyl-stilbène	9	2
Disulfate potassique de diéthylstilboestrol	28	3
Di-hydroxy- diphényl-hexane	4	1
4-4' Di-hydroxy- diphényl-hexadiène	3	0
Acide 7 méthyl- bisdéhydrodoisynolique	27	2
Ethinyl-oestradiol	9	4

La lecture de ce tableau nous enseigne immédiatement que l'éthinyl-oestradiol apparaît réellement comme étant un corps très toxique. La fréquence des troubles digestifs consécutifs

à son administration atteignant presque la moitié des cas. C'est là le fait le plus intéressant qui ressort de nos constatations. Cet oestrogène sur lequel on avait fondé de grands espoirs paraît être mal toléré. En sera-t-il de même des résultats strictement thérapeutiques? C'est une question que nous envisagerons dans un instant.

En ce qui concerne le di-éthyl-stilbène, sa tolérance paraît être celle que lui ont accordé de nombreux auteurs, en particulier Madame MORICARD. Rien de nouveau donc à ce sujet.

Deux corps paraissent être admirablement bien tolérés, l'acide 7 méthyl-bisdéhydrodoisynolique, d'une part, et le disulfate potassique de diéthylstilboestrol de l'autre, avec lequel nous n'avons enregistré que la moitié moins de troubles digestifs si on le compare avec son homologue le di-éthyl-stilbène. En ce qui concerne le di-hydroxy-diphényl-hexane et de di-hydroxy-diphényl-hexadiène le nombre des cas envisagés ne permet guère de tirer des conclusions à leur sujet, ils paraissent toutefois également bien tolérés.

Donc, en résumé, en allant du corps le moins toxique à celui qui nous a donné le plus d'incidents digestifs, nous pouvons classer les différents corps oestrogènes de la façon suivante :

Di-hydroxy-diphényl-hexadiène.

Acide 7 méthyl-bisdéhydrodoisynolique.

Disulfate potassique de diéthylstilboestrol.

Di-éthyl-stilbène.

Di-hydroxy-diphényl-hexane.

Ethinyl-oestradiol.

Si la toxicité ou la non toxicité d'un corps employé en thérapeutique est d'une importance capitale, on le juge également d'après les effets qu'il produit sur le trouble que l'on veut corriger. Si le produit administré ne donne que peu de résultats positifs, il sera préférable de le remplacer par un autre dont les qualités se révéleront supérieures au premier, à condition qu'il soit aussi bien toléré par l'organisme.

L'expérience qu'il était important de réaliser était de juger de l'efficacité des oestrogènes de synthèse entre eux et compa-

rativement avec le benzoate d'oestradiol chez des femmes ovariectomisées avec un utérus en place.

Nous avons pu recueillir quatre observations de femmes possédant un utérus isolé. Malheureusement les conditions expérimentales n'étaient pas excellentes car ces femmes étaient castrées depuis beaucoup trop longtemps. Or, l'on sait que pour ramener la menstruation chez de telles femmes, il est nécessaire que la médication folliculinique soit administrée dans la première année, au maximum, suivant la castration. Nous n'avons donc pu établir chez ces femmes une menstruation artificielle, nous avons pu cependant noter chez celles-ci une sécrétion cervicale abondante, témoignage très net de l'activité sécrétoire de la muqueuse utérine. S'il nous avait été possible de continuer assez longtemps le traitement par les oestrogènes de synthèse peut-être aurions-nous réussi malgré les conditions expérimentales défavorables à obtenir quelques pertes sanglantes. Mais cela n'est qu'une hypothèse bien entendu.

Dans les quatre observations dont nous avons parlé, une fois nous avons administré le di-éthyl-stilbène à la dose de 30 mmg. Chez une autre femme avait été prescrit l'éthinyles-tradiol à la dose de 1 mmg. et chez les deux dernières femmes, il fut donné de l'acide doisynolique aux doses respectives de 30 et 40 mmg. De telles doses correspondent en principe, pour chacun de ces corps, à des doses très voisines de celles qui substituent la fonction ovarienne.

En considérant les doses administrées dans nos quatre cas de femmes à utérus isolé, nous avons déjà une première idée de ce que peut être l'activité comparée des corps que nous avons employés et également leur activité comparée à celle du benzoate d'oestradiol qui, lui, substitue complètement la fonction ovarienne à la dose de 30 mmg.

Notre étude va maintenant se poursuivre par celle des résultats que nous avons enregistrés dans le traitement des troubles de carence folliculinique qui surviennent au cours de la vie génitale féminine.

Voici donc en premier lieu un tableau récapitulatif concernant toutes les formes d'administration du di-éthyl-stilbène,

que celui-ci soit en comprimés, sous forme de disulfate potassique de diéthylstilboestrol dont 2 mmg. de la solution hydroalcoolique correspondent à 1 mmg. de di-éthyl-stilbène en comprimés, de pommade, ou d'ovules dosés à 1 mmg. de di-éthyl-stilbène. De cette façon là, nous allons pouvoir juger de l'activité respective de ces différentes formes d'administration du di-éthyl-stilbène.

TROUBLES OBSERVÉS	FORMES ADMINISTRÉES	Nombre de cas traités	Résultats positifs	Echecs	DOSES ADMINISTRÉES
Aménorrhée primaire	Disulfate potassique de diéthylstilboestrol	3	2	1	5 à 20 mmg.
Aménorrhée secondaire	Di-éthyl-stilbène	3	1		20 mmg.
	Disulfate potassique de diéthylstilboestrol	5	2	3	10 à 20 mmg.
	Pommade au di-éthyl-stilbène	3	3		Application 15 j. / mois
Hypomé- norrhée Dysmé- norrhée	Di-éthyl-stilbène	3	2	1	10 à 20 mmg.
	Disulfate potassique de diéthylstilboestrol	8	7	1	10 à 20 mmg.
	Ovules au di-éthyl-stilbène	1	1		10 mmg.
Ménopause artificielle	Di-éthyl-stilbène	3	3		15 à 30 mmg.
	Disulfate potassique	6	6		2 à 15 mmg.
	Ovules au di-éthyl-stilbène	3	3		5 à 10 mmg.
Ménopause spontanée	Di-éthyl-stilbène	1		1	10 à 20 mmg.
	Disulfate potassique de diéthylstilboestrol	6	6		10 à 20 mmg.

Ces résultats étant donnés, nous allons voir quels sont ceux que nous avons obtenus avec les autres oestrogènes de synthèse. Après quoi, nous pourrons donc avoir une idée exacte

de leur valeur thérapeutique respective. Voici donc deux tableaux concernant l'administration des dérivés immédiats du di-éthyl-stilbène, à savoir : le di-hydroxy-diphényl-hexane et le di-hydroxy-diphényl-hexadiène.

a) le di-hydroxy-diphényl-hexane.

TROUBLES OBSERVÉS	FORMES MÉDICAMENTEUSES	Nombre de malades traités	Succès	Echecs	DOSES ADMINISTRÉES
Aménorrhée primaire	Micro-cristaux	1	1		15 mmg.
	Voie buccale	1		1	60 mmg.
Hypo- ménorrhée	Micro-cristaux	1		1	5 mmg.
	Voie buccale	2		2	10 à 20 mmg.
Arrêt montée lait.	Micro-cristaux	1	1		7,5 mmg.
Hyper- pilosité	Micro-cristaux	1	1		40 mmg.
Vaginite à trichomonas	Ovules	1	1		50 mmg.
Céphalées d'origine génitale	Voie buccale	1	1		10 mmg.

b) 4-4' di-hydroxy-diphényl-hexadiène.

TROUBLES OBSERVÉS	FORMES MÉDICAMENTEUSES	Nombre de malades traités	SUCCÈS	ECHECS	DOSES ADMINISTRÉES
Hypomé- ménorrhée	Voie buccale	1	1		10 mmg.
Ménopause artificielle	Suppositoires	1	1		15 mmg.
Ménopause spontanée	Voie buccale	1	1		10 mmg.

Donnons immédiatement un tableau concernant les résultats obtenus avec l'acide 7 méthyl-bisdéhydrodoisynolique.

SYNDROMES OBSERVÉS	Nombre de malades traités	Succès observés	Echecs	DOSES ADMINISTRÉES
Aménorrhées primaires	4	2	2	20 à 30 mmg.
Aménorrhées second ^{res}	6	4	2	20 à 50 mmg.
Oligoménorrhées Hypoménorrhées Dysménorrhées	7	5	2	15 à 50 mmg.
Vaginite à trichomonas	1	1		Ovules 50 mmg.
Dyspareunie	1	1		Ovules 50 mmg.
Ménopause artificielle	2	1	1	10 mmg.
Ménopause spontanée	4	3	1	10 à 20 mmg.

Voici enfin le dernier tableau concernant l'éthinyl-oestradiol.

SYNDROMES OBSERVÉS	Nombre de malades traités	Succès	Echecs	DOSES ADMINISTRÉES
Aménorrhée II	2	1	1	0,60 à 1,5 mmg.
Oligoménorrhées Hypoménorrhées Dysménorrhées	3	0	3	0,20 à 1 mmg.
Ménopause artificielle	1	1		1 mmg.
Ménopause spontanée	2	2		0,50 à 2 mmg.

En possession de toutes ces données, il va nous être beaucoup plus facile maintenant de connaître l'activité respective de chacun des oestrogènes par rapport aux résultats que nous avons obtenus avec chacun d'eux en les prescrivant.

Nous pouvons en premier lieu dire que le di-hydro-di-phényl-hexadiène nous a donné des résultats parfaits, mais que penser de ce corps quand on n'a pu l'administrer que chez trois femmes ?

De très bons résultats d'ensemble ont été obtenus avec le di-éthyl-stilbène et particulièrement avec la forme soluble le disulfate potassique de diéthylstilboestrol qui paraît à la fois moins toxique et plus actif.

Ensuite nous citerons l'acide 7 méthyl-bisdéhydrodoisynolique qui avec ses 68 % de résultats positifs pour les troubles traités, nous apparaît malgré tout comme un excellent médicament et peu toxique.

Le di-hydroxy-diphényl-hexane est bien moins actif par voie buccale que les corps précédents, mais nous verrons un peu plus loin que l'on peut l'administrer sous certaines formes qui donnent alors d'excellents résultats.

Quant à l'éthinyl-oestradiol, il est incontestable qu'il agit à de très faibles doses, mais que penser d'un corps qui ne donne guère que la moitié des cas de résultats positifs et qui d'autre part est très toxique, sinon qu'il n'est pas à employer en thérapeutique !

La notion que nous avons à envisager maintenant est celle de la quantité de médicament qu'il nous a fallu utiliser pour obtenir des résultats positifs.

En ce qui concerne l'éthinyl-oestradiol les doses qui ont été administrées sont très faibles, de l'ordre du milligramme pour une durée de un mois, mais ce corps, nous l'avons déjà dit, est d'un maniement difficile, et il semble bien que pour obtenir des résultats vraiment bons avec lui, il faudrait employer des doses que l'organisme ne pourrait supporter.

Si nous en revenons à nos tableaux précédents, nous voyons d'une manière générale que par voie buccale, les doses les plus faibles ont été données sous forme de disulfate potassique de diéthylstilboestrol, surtout si l'on considère que 2 mmg. de celui-ci correspondent à 1 mmg. de di-éthyl-stilbène en comprimés. Celui-ci vient donc ensuite au point de vue de l'activité.

Déjà avec l'acide 7 méthyl-bisdéhydrodoisynolique, nous

avons parlé de doses plus importantes et enfin le di-hydroxy-diphényl-hexane nécessite des doses assez élevées pour que sa prescription soit suivie de résultats positifs.

Il semblerait donc que l'on puisse classer ces différents corps de la manière suivante en allant de celui qui nous a donné le plus de satisfaction à celui qui nous a semblé le moins bon quant aux résultats obtenus.

Disulfate potassique de diéthylstilboestrol.

Di-éthyl-stilbène.

Acide 7 méthyl-bisdéhydrodoisynolique.

Di-hydroxy-diphényl-hexane.

Ethinyl-oestradiol.

Le nombre trop réduit de cas où nous avons administré le di-hydroxy-diphénol-hexadiène ne nous permet pas de le classer, mais il semble qu'il nécessite également des doses assez élevées.

Avant de parler des applications particulières de ces corps oestrogéniques, nous allons voir maintenant quelles conclusions pratiques on peut tirer de cette étude.

Quels sont d'abord les cas où une thérapeutique oestrogénique synthétique est indiquée ? Dans tous les cas où il est manifeste que les troubles enregistrés chez la femme proviennent d'une carence folliculinique. Donc tous les cas où il aurait été nécessaire d'administrer du benzoate d'oestradiol.

Quelle va être maintenant la dose à administrer pour essayer de pallier les troubles pour lesquels la femme consulte et quelle va être la façon dont la femme prendra le médicament ? Nous répondrons d'abord à la première question en proposant la posologie suivante pour chacun des corps que nous avons étudiés. Celle-ci va varier évidemment avec le trouble que nous aurons voulu corriger, étant toutefois bien entendu que les chiffres que nous donnons ne peuvent constituer qu'une moyenne générale et que l'on est toujours à la merci d'une intolérance particulière de la malade quand il s'agit de l'administration par voie buccale des oestrogènes de synthèse.

Doses à administrer :

	Aménorrhées primaires	Aménorrhées secondaires	Hypoménorrhées	Ménopause artificielle	Ménopause spontanée
Di-éthyl-stilbène		20 mmg.	10-15 mmg.	20 mmg.	20 mmg.
Disulfate potassique	20 mmg.	15 mmg.	15-20 mmg.	10-15 mmg.	10-15 mmg.
D. H. D. hexane		60 mmg.	10-20 mmg.		
A. doisynolique	30 mmg.	20-25 mmg.	35 mmg.	10-15 mmg.	15-20 mmg.
Ethinyl- oestradiol		0,60 à 1 mmg.	0,50 mmg.	1 mmg.	0,50 à 1 mmg.

Les doses que nous avons indiquées dans le tableau ci-dessus sont donc celles que la femme devra prendre en un mois de traitement. Elle prendra par exemple, pendant une dizaine de jours par mois, le médicament qui lui aura été prescrit et elle le prendra de préférence avant les repas de manière à réduire au minimum les possibilités d'incidents d'ordre digestif.

Avant de terminer cette étude, il nous a paru bon d'insister sur deux formes d'administration des oestrogènes de synthèse, la voie vaginale et la voie parentérale. Nous avons employé la voie vaginale sous forme d'ovules et nous nous sommes rendu compte qu'une affection comme la vaginite à trichomonas guérissait par une administration purement locale.

Nous avons ainsi pu recueillir deux cas où la mise en place chaque jour, pendant 10 jours seulement, d'un ovule dosé à 5 mmg. de di-hydroxy-diphényl-hexane ou d'acide 7 méthyl-bisdéhydrodoisynolique avait suffi à guérir une affection qui jusque là avait résisté à de très nombreuses médications. Il semble donc que nous ayons là un moyen très puissant de lutter contre la vaginite à trichomonas.

La voie parentérale nous a paru également très intéressante avec la possibilité que l'on a d'injecter par voie intra-musculaire, sous-cutanée ou intra-dermique, des suspensions aqueu-

ses de micro-cristaux de di-hydroxy-diphényl-hexane. Elle nous a paru également beaucoup plus active que la voie buccale pour le corps considéré. Dans les aménorrhées secondaires à la dose de 15 mmg. par mois, dans les hypoménorrhées à la dose de 5 mmg. par cycle et dans la possibilité d'arrêter la montée laiteuse chez une jeune accouchée à la dose de 7,5 mmg.

Chez une femme présentant une hypoménorrhée et une acné importante, les micro-cristaux à la dose de 5 mmg. en intra-dermique, ont produit une amélioration vraiment remarquable de l'affection cutanée.

Mais il semble que l'application la plus intéressante que nous apportons ici, concerne le cas de cette femme dont nous avons à dessein détaillé l'observation (n° 52) et qui présentait une pilosité vraiment très importante bien que chez elle il n'ait pas été possible de déceler la présence d'une tumeur surrénale. A la dose de 5 mmg on obtient un arrêt de la croissance des poils, à la dose de 40 mmg. de micro-cristaux par cycle on obtient une diminution de la pilosité. Cette femme est traitée 3 mois. L'amélioration est manifeste, elle peut rester alors 15 jours sans s'épiler. De plus on trouve dans la période post-menstruelle une hypersécrétion cervicale, puis à la période menstruelle on constate l'apparition de règles normales. Enfin, cette malade stérile jusqu'alors, devient enceinte. La comparaison dans les mêmes conditions a été faite avec le benzoate d'oestradiol qui s'est révélé beaucoup moins actif sur la pilosité.

Ainsi donc, il nous a semblé que ces applications particulières des oestrogènes de synthèse méritaient que l'on y portât attention. Les cas dont nous avons parlé ne sont évidemment pas assez nombreux pour que l'on puisse en tirer des conclusions définitives; quoi qu'il en soit, l'avenir nous dira si cette thérapeutique aura mérité d'être conservée.

CONCLUSION

Les oestrogènes de synthèse sont des corps dont l'importance est capitale en thérapeutique hormonale, en raison de la simplicité de leur administration et de la fréquence des résultats positifs obtenus.

Les plus intéressants d'entre eux, semble-t-il, sont, pour la voie buccale, le disulfate potassique de diéthylstilboestrol d'une part, et l'acide 7 méthyl-bisdéhydrodoisynolique de l'autre.

Le premier, bien toléré, s'est révélé très actif et permet une posologie très précise de l'ordre des 5/100^e de milligramme.

Le second, bien que moins actif, est peu toxique et de ce fait également bien toléré.

Cette thérapeutique est malgré tout d'un maniement assez délicat et ce n'est seulement qu'avec le concours de la clinique qu'elle devra être instituée et guidée.

VU :
Le Président,
MOCQUOT

VU :
Le Doyen,
BINET

VU :
Le Recteur,
J. SARRAILH

BIBLIOGRAPHIE

- ALBEAUX-FERNET. — *Les oestrogènes de synthèse en thérapeutique génitale.* (Sem. des Hôpitaux, p. 1170, 10. 5. 48.)
- BISHOP. — *The lancet.* (Réponse à Varangot, 11 février 1939, p. 354.)
- CLAUBERG (C.) et USTUN (Z.). — *Zentl. F. Gyn.* (62 1745 1938.)
- COTTE. — *Les troubles fonctionnels de l'appareil génital de la femme,* p. 129.
- DODDS, GOLDBERG, LAWSON et ROBINSON. — *Composés oestrogènes de synthèse en relation avec le stilbène.* (Roy. Soc. Med., Série B, v. 127, p. 140-157, 1939.)
— *Nature*, 1938, 141, p. 247.
- DODDS et LAWSON. — *Nature*, 1936, 137, p. 996.
— *Nature*, 1937, p. 627.
— *Nature*, 1937, 139, p. 1068.
- HERR (J.) et MIESCHER (K.). — *Helvet. Chim. acta.* (Suisse 28 156, 1945.)
- HOBDAV and SHORT. — *The dienolestrol.* (Jour. Chem. Soc. London, p. 609, 12. 11. 1943.)
- HUET (J. A.), COMTE (R. J.) et HERSCHBERG. — *Le 4-4' dihydroxy-di-éthyl-stilbène, substance oestrogène synthétique.* (La gynécologie, 38^e année, sept. oct. 1939.)
- INHOFFEN (H.). — *Ange. Chem.*, 51. 2. 1938.
- INHOFFEN (H.) et HOHLWEG (H.). — *Nature*, 6. 96. 1948.
- JOEL (C. A.) et WENNER (R.). — *Conférence donnée à la Société Suisse des Sciences naturelles*, le 1^{er} septembre 1945.
- LYON (R. A.). — *Surgery of gynecology and obstetrics*, 77, 1943.
- MAC CORQUODALE (D. W.), LEVIN (L.), THAYER (S. A.), et DOISY. — *Am. (Journal Biol. chim.)*, 101, 753, 1933.)
- MIESCHER (K.), GARCHE (P.) et FREY (H.). — *Helvet. Physiol. Acta*, 2, 515. 1944.

MORICARD (F.). — *Posologie de l'activité thérapeutique comparée des oestrogènes de synthèse*. (Congrès de gynécologie de Lyon, 26 mai 1946.)

— *De l'utilisation thérapeutique des dérivés oestrogènes de la série du stilboestrol : disulfate potassique de diéthylstilboestrol et hexoestrol*. (Revue française de gynécologie et d'obstétrique, n° 3, mars 1945.) (Fiches médicales, n° 104, décembre 1946.)

— *Hormonologie sexuelle humaine, physiologie, pathologie, thérapeutique*. (Masson, éditeur, 1943.)

MORICARD (R.) et SAULNIER (F.). — *Etude comparative de l'activité du diéthylstilboestrol et du benzoate d'oestradiol en thérapeutique humaine*. (Annales d'endocrinologie, 1939, I, n° 2.)

MORICARD (R.) et SIMARD (R.). — *Etude comparative de l'activité du benzoate d'oestradiol, des vitamines A et C, du di-éthylstilbène dans la fibromatose expérimentale*. (Annales d'endocrinologie, 1939-1940, I n° 4, p. 428.)

SCHOCKAERT (J. A.) et FERRIN (J.). — *Les oestrogènes synthétiques, leur activité expérimentale et clinique*. (Bruxelles médicale, 1940, n° 14.)

SOULE (S. D.). — *Am. J. Obst. and gynecology*, 45. 325. 1943.
— *Am. J. Obst. and gynecology*, 44. 684. 1942.

TSCHOPP (E.). — *Journal suisse de médecine*, 74. 1310. 1944.

VARANGOT (J.). — *Hormonothérapie gynécologique* (Masson Edit. 1942.)

— *Activité oestrogène et toxicité du stilboestrol*. (Presse médicale n° 38, 1939.)

WATTENWYL (V.). — *Helvet. med. acta*. II 5-6. 848-851. 1944.

WIESBADER (H.) et FULLER (W.). — *Am. J. Obst. and gynecology*, 51. 75, 1946.

